

Eficacia de la sutura continua versus interrumpida en la reparación del periné en el parto eutócico

Efficacy of continuous versus interrupted suture in the perineal repair trauma in normal deliveries

Autoras: (1) Carolina López Lapeyrere, (2) Montserrat Solís Muñoz, (1) Noelia Serna Gómez, (1) Susana de la Flor Picado, (1) Ana Tejada Esteban, (1) M^a Teresa Martínez Díaz.

Dirección de contacto: carollapeyrere@yahoo.es

Cómo citar este artículo: López Lapeyrere C, Solís Muñoz M, Serna Gómez N, De la Flor Picado, Tejada Esteban A, Martínez Díaz MT. Eficacia de la sutura continua versus interrumpida en la reparación del periné en el parto eutócico. NURE Inv [Internet]. May-Jun 2014 [citado día mes año]; 11(70):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.fuden.es/FICHEROS_ADMINISTRADOR/PROYECTO/NURE70_proyecto_perine.pdf

Fecha recepción: 20/02/2013

Aceptado para su publicación: 05/03/2013

Resumen

Objetivo. Determinar la posible asociación entre la técnica empleada en la sutura para la reparación del periné y la evolución del dolor a corto plazo. **Métodos.** Ensayo clínico controlado, prospectivo, con asignación aleatoria a tres grupos (sutura continua, sutura interrumpida puntos sueltos, sutura interrumpida, puntos invertidos subcutáneos). **Sujetos:** mujeres con parto eutócico vaginal, que cumplan los criterios de inclusión y firmen un consentimiento informado. **Ámbito:** Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. **Intervención:** realización de la reparación perineal en el caso de que existan desgarros perineales de segundo grado o episiotomía utilizando las técnicas de reparación continua o interrumpida y cumplimentación de formularios respecto a la recogida de datos y a las posteriores evaluaciones. **Variabes:** Las variables independientes serán la técnica de sutura continua y la técnica de sutura interrumpida por capas. Las variables dependientes serán el dolor perineal, necesidad de analgésicos, dispareunia y las derivadas del proceso de cicatrización como edema, hematoma, hiperemia, fibrosis, secreción y adherencia. Estos parámetros se valorarán en el momento del parto, a las 24 horas, 10 días y 3, 6 y 9 meses post-parto. **Análisis:** se realizará un estudio observacional prospectivo en caso de episiotomía y desgarro de 2º grado en mujeres con parto normal para analizar el efecto de la sutura continua sin capas versus sutura interrumpida por capas frente al dolor local y durante el proceso de cicatrización.

Palabras clave

Matrona; Parto Eutócico; Trauma Perineal; Dolor; Técnica de Sutura.

Abstract

Objective. To determine the possible association between the suture technique used for perineal repair and the evolution of short-term pain. **Methods.** A prospective randomized controlled trial which define three groups: 1. Continuous suture for all layers (vagina, perineal muscles and skin); 2. Interrupted suture and simple interrupted suture to the skin and the third one and interrupted suture; 3. Subcuticular skin suture. **Subjects:** women with vaginal delivery in the University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, Spain), meeting the inclusion criteria and signed informed consent. **Intervention:** performing perineal repair in the event that there are second-degree perineal trauma or episiotomy using continuous or interrupted suture. **Data collection and filling out the forms for subsequent evaluations.** **Variables:** the independent variables are continuous suture and interrupted suture techniques. The dependent variables are perineal pain, analgesic requirements, dyspareunia and problems derivated of the healing process as edema, hematoma, hyperemia, fibrosis, secretion, adhesion. These parameters are measured at the time of delivery, 24 hours, 10 days and 3, 6 and 9 months postpartum. **Analysis:** A prospective observational study conducted in case of episiotomy and second-degree perineal trauma in womens who have a normal delivery to analyze the effect of continuous versus interrupted suture in local pain and healing process.

Key words

Midwife; Normal Delivery; Perineal Trauma; Pain; Suture Technique.

Centro de Trabajo: (1) Matrona. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.
(2) Enfermera. Máster en Investigación en Cuidados. Investigación.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El traumatismo perineal puede ocurrir espontáneamente durante el parto normal (desgarro) o bien la matrona o el obstetra pueden necesitar hacer una incisión quirúrgica (episiotomía) para aumentar el diámetro de la salida vaginal y así facilitar el nacimiento del recién nacido (1).

Los desgarros perineales, son laceraciones espontáneas que se producen en el periné y ocurren con frecuencia en primíparas, se clasifican atendiendo a las capas afectadas: los desgarros de primer grado afectan únicamente a piel o mucosa vaginal y muchas veces no necesitan ser reparados (2), los de segundo grado afectan a los músculos perineales, la piel o mucosa vaginal y se reparan fácilmente (bajo anestesia local si la mujer no ha recibido anestesia epidural y cicatrizan sin mayores complicaciones, los de tercer grado afectan además al esfínter anal y los de cuarto grado incluyen lesión del periné, del esfínter y de la mucosa rectal. Los desgarros de tercer y cuarto grado son reparados por el obstetra de cara a prevenir incontinencia fecal y o fístulas anales (3).

El dolor perineal está presente en la mayoría de las mujeres después de un parto vaginal, incluso si no existe ningún tipo de laceración del periné. Esto es debido al estiramiento de la mucosa vaginal y de la musculatura perineal, a la existencia de micro-laceraciones y desgarros no visibles y a la presión ejercida por la presentación fetal sobre el esfínter anal, entre otros factores.

En el caso de traumatismos perineales, ya sea por desgarro o episiotomía, el dolor y las molestias están asociados a la reparación de dichos traumatismos y a su posterior evolución, la mayoría de las mujeres experimentan dolor perineal a corto plazo y algunas continúan con problemas a largo plazo, como es la dispareunia superficial (coito doloroso) (4).

La episiotomía es una ampliación quirúrgica del orificio vaginal mediante una incisión en el periné que tiene como objetivo ensanchar el tercio inferior de la vagina, el anillo vulvar y el periné durante la última parte del periodo expulsivo. La episiotomía, según la zona donde se realice la incisión, puede ser medio-lateral, si la incisión se realiza desde la horquilla vulvar en dirección oblicua comprendiendo vagina, piel y músculo (más o menos 45 grados); o bien, media o central, si la incisión se realiza sobre el rafe ano-vulvar, respetando los músculos elevadores.

Como aparece descrita en la literatura (5-7) la episiotomía puede tener efectos beneficiosos para la madre, como son: 1.La reducción de la probabilidad de desgarros de tercer grado. 2.La reparación de la sutura es más fácil y cicatriza mejor que un desgarro, al tratarse de una incisión recta y limpia. 3. La preservación de la relación muscular del suelo pélvico y el periné, lo que favorece una mejor función sexual y reduce el riesgo de incontinencia fecal o urinaria a largo plazo. Aunque, otras investigaciones afirman que una política de episiotomía rutinaria no protege contra la incontinencia urinaria o anal cuatro años después del parto (8), ni contra la preservación óptima de la musculatura del suelo pélvico y del periné (9).

También, puede tener efectos beneficiosos para el recién nacido, como son: 1.Evita la asfixia fetal, el traumatismo craneano, la hemorragia cerebral y el retraso mental a causa de un periodo de expulsivo prolongado. 2. Reduce la posibilidad de distocia de hombros en el feto.

No obstante, el uso rutinario de la episiotomía (10) puede dar lugar a efectos adversos como son: 1.La ampliación de la episiotomía con corte del esfínter anal o del recto, o desgarro de éstos por una ampliación inevitable de la incisión. 2. Resultados anatómicos insatisfactorios, como acrocordones, asimetrías o estrechamiento excesivo del introito, prolapso vaginal, fístulas rectovaginales y fístulas anales (11). 3. Mayor pérdida de sangre y hematomas. 4 .Dolor y edema en la región de la episiotomía. 5. Infección y dehiscencia (11). 6. Disfunción sexual.

La Organización Mundial de la Salud (12) y el Observatorio de Salud de la Mujer del Sistema Nacional de Salud (13) recomiendan el uso restrictivo de la episiotomía, ya que se asocia a un menor riesgo de morbilidad materna. Aunque la tendencia actual es reducir la práctica de la episiotomía (5,9,14-15), su frecuencia varía considerablemente en función de las políticas sanitarias de cada país (12), el grado de implementación de estrategias de mejora de la atención al parto normal en las distintas instituciones (13) y de la propia experiencia profesional (16). Además de la extensión del trauma, la habilidad quirúrgica (16-17), el tipo de material utilizado (18) y la técnica de sutura de reparación perineal después del parto (18-19) pueden tener un efecto importante sobre la magnitud y el grado de morbilidad que presentan las mujeres después de la reparación perineal.

La práctica de la episiotomía varía en todo el mundo, situándose en unas cifras que están alrededor del 62,5% en EE.UU, un 30% en Europa y una proporción mayor en América Latina (5,12). Una de las prevalencias más bajas en Europa la tienen las matronas holandesas con un 24,5% de episiotomías, de las que el 23,3% son mediolaterales (12). En España, hay diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas, con una incidencia de episiotomías que varía del 33% hasta el 73%, en algunos casos. En el análisis de variabilidad se observa un rango intercuartílico intracomunidad autónoma amplio (máximo de 48% y mínimo 11%). Hay que tener en cuenta que puede haber diferencias debidas a las diferentes políticas de registro de esta práctica en cada centro (13).

Los profesionales que atienden los partos normales en la Sanidad Pública Española son, la matrona y el obstetra. La definición internacional de la matrona, de acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), la ICM (Confederación Internacional de Matronas) y la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) es la de un profesional (enfermera obstétrico-ginecológica) competente en obstetricia, entrenado especialmente para el cuidado del parto normal. La OMS define el parto normal como: "parto de comienzo espontáneo, de bajo riesgo desde el comienzo hasta el alumbramiento, en la que el niño nace espontáneamente en posición cefálica entre las 37 y las 42 semanas de gestación. El objetivo del cuidado en el parto normal es conseguir una madre y un niño sanos, con el menor nivel posible de intervención y de la manera más segura (12).

Para intentar reducir el daño perineal durante el nacimiento, que puede ser causa de morbilidad en las mujeres a corto y largo plazo, las matronas ponen en práctica una serie de medidas recomendadas (20-21), tanto antes del parto como durante el proceso del parto. Antes del parto, las matronas enseñan y recomiendan el masaje perineal en la gestación a las mujeres en sesiones de educación maternal. Y en paritorio, las matronas utilizan métodos de protección del periné según el caso, mediante masaje del periné con lubricante, "Hands on": una mano ejerce presión sobre el periné para protegerlo mientras que la otra sujeta la cabeza para que ésta salga suavemente, manejando de forma activa la salida de los hombros en el expulsivo, con salida controlada de la cabeza fetal mediante ligera presión en ésta (22-23) y empleando un uso restrictivo de la episiotomía (5,12-13,20), limitando su realización si no hay motivos para su utilización. Siguiendo las recomendaciones de la OMS (12), son buenos motivos para practicar una episio-

tomía durante un parto normal: signos de distrés fetal, progreso insuficiente del parto, amenaza de un desgarro de tercer grado (incluyendo desgarros de tercer grado en partos previos). De ser necesaria, se recomienda la realización de una episiotomía mediolateral (5,13).

El metanálisis de Kettle (1), publicado en la Cochrane Library sobre las técnicas de sutura para resolver el trauma perineal en el parto normal, concluye que las técnicas de sutura continua comparadas con las suturas interrumpidas para el cierre perineal (todas las capas o piel perineal solamente) se asocian con menos dolor hasta 10 días después del parto (RR 0,70; IC del 95%: 0,64 a 0,76). Y, además, si se usan las técnicas de sutura continua para todas las capas (vagina, músculos perineales y piel) comparada con la sutura interrumpida, la reducción del dolor es aún mayor (RR 0,65; IC del 95%: 0,60 a 0,71). En esta revisión sistemática se incluyeron siete estudios, con 3.822 mujeres al ingreso de cuatro países (Banninger 1978; Croce 1997; Detlefsen 1980; Isager-Sally 1986; Kettle 2002; Mahomed 1989; Morano 2006). Sin embargo, se halló que la calidad metodológica de los siete ensayos incluidos en esta revisión era inconsistente. Tres ensayos (Kettle 2002; Mahomed 1989; Morano 2006) recibieron una calificación de "A" dado que tenían un alto nivel de calidad, el ensayo Isager-Sally 1986 se calificó con "B", y los otros tres se calificaron con "C", evaluados mediante los criterios descritos en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. Los autores de la revisión encontraron heterogeneidad en los grupos de comparación, tanto en el procedimiento de "sutura continua" como en el de "sutura interrumpida-discontinua"; hubo algunas variaciones entre tipo de material, y calibre y tamaño de la aguja utilizados; además, hubo alguna heterogeneidad clínica entre los ensayos respecto de la habilidad y entrenamiento del profesional que realizó los procedimientos. En ningún ensayo las suturas fueron realizadas en su totalidad únicamente por matronas. Los ensayos clínicos de Morano (24) y Kettle (18), más actuales y de buena calidad metodológica, concluyen que la sutura continua produce menos dolor a corto plazo que la interrumpida. Además, Kettle (18) concluye también que la sutura absorbible evita el uso de material para retirar la sutura hasta los 3 meses del parto en 1 de cada 10 mujeres. Los autores de este ensayo sugieren la importancia de la formación para las matronas en técnicas de sutura continua.

Otros autores como Almeida (19), en un ensayo más reciente realizado en Brasil, hacen aportaciones en la misma línea, concluyendo que la presen-

cia de dolor perineal a la palpación al cuarto día post-parto es menor en el grupo de sutura continua que en el de la sutura interrumpida-discontinua. Mientras que autores como Kindberg (17) y Valenzuela (25) concluyen que la técnica de sutura continua es más rápida y rentable que la de sutura interrumpida- discontinua. Una aportación en el estudio de Valenzuela es la necesidad de medir, en futuras investigaciones, variables que modifiquen la percepción del dolor.

Otros investigadores recomiendan para la sutura de la piel una técnica subcutánea continua frente a una transcutánea interrumpida (7)

La revisión sistemática de Viswanathan (7) concluye, que aunque limitada, existe una consistente evidencia a favor de la técnica de reparación perineal en dos etapas (consiste en suturar vagina y músculo por separado), dejando la piel perineal sin suturar; frente a la reparación en tres etapas, respecto a la morbilidad materna. En esta revisión, se analizan estudios de buena calidad, que concluyen que el método de reparación continua se asocia a menor morbilidad perineal y mayor satisfacción por parte de las pacientes. En los ensayos de Gordon (26) y de Oboro (27), ambos incluidos en la revisión anterior (7), se afirma que la reparación en dos etapas de trauma perineal, dejando la piel sin suturar parece reducir el dolor y la dispareunia tres meses después del parto, sin que haya evidencia de un mayor riesgo de ruptura de la reparación y sutura. En ambos ensayos, se compara la reparación perineal en dos etapas frente a dos técnicas de reparación en tres etapas, una técnica emplea puntos sueltos en piel (27) y la otra una sutura subcutánea (26), pero no se compara frente a una sutura continua y no emplean únicamente materiales sintéticos absorbibles (como poliglactina y ácido poliglicólico) sino que también emplean suturas no sintéticas como el catgut crómico.

Autores como Kindberg (17), llegan a la conclusión que la reparación en dos etapas es equiparable a la reparación con sutura continua para todas las capas, en lo que respecta al dolor perineal, la cicatrización de heridas, satisfacción del paciente, la dispareunia y la necesidad de sutura.

Con respecto al material de sutura los autores recomiendan el uso de suturas sintéticas absorbibles frente a las no sintéticas (1,19,26). Aunque, autores como Grant (28) hacen recomendaciones más específicas, en este caso, concluye que Poliglactina 910 reduce la dispareunia a largo plazo, lo que indica que los beneficios a corto plazo de este material sobre catgut crómico persisten.

Actualmente la técnica de sutura más empleada para la reparación del periné es la sutura interrumpida-discontinua en tres capas, que consiste en la realización de una sutura continua para vagina y puntos sueltos para músculo y piel. En este caso, el edema del tejido perineal no se distribuye por igual por la presión ejercida por los puntos sueltos a nivel de la epidermis. En España, es la técnica tradicionalmente más utilizada por ser la más conocida para las matronas que asisten el parto no complicado.

El Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda atiende un promedio de 2.053 partos eutócicos al año, de los cuales el 35% requiere de sutura para reparación del periné, ya sea por desgarro de segundo grado o episiotomía. Teniendo en cuenta la política del Servicio, que está trabajando en la implementación de estrategias de mejora en la atención al parto normal (12-13) y que orienta su actividad hacia la práctica basada en la evidencia (1,3,5,7,9,21), el entorno resulta propicio para el diseño de este estudio de investigación.

Las principales novedades que introduce este ensayo respecto a los publicados son: la propuesta de realizar un ensayo clínico aleatorizado a tres brazos, con un grupo de sutura continua y dos grupos de sutura interrumpida-discontinua, cada uno con una técnica distinta; el empleo exclusivamente de material sintético absorbible (poliglactina); la utilización del mismo calibre de aguja en cada técnica de sutura; el estudio únicamente se realizará en partos eutócicos; la totalidad de las suturas de las participantes serán realizadas por la matronas del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, previamente formadas y entrenadas en estas técnicas de reparación del periné; y que se añaden variables de resultado, que son necesarias medir a largo plazo, como la dispareunia superficial .

BIBLIOGRAFÍA

1. Kettle C, Hills RK, Ismail KMK. Suturas continuas versus interrumpidas para la reparación de la episiotomía o los desgarros de segundo grado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
2. Lundquist M, Olsson A, Nissen E, Norman M. Is it necessary to suture all lacerations after a vaginal delivery? Birth 2000 Jun; 27(2):79-85

3. Fernando R, Sultan AH, Kettle C, Thakar R, Radley S. Methods of repair for obstetric anal sphincter injury. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2006. 10.1002/14651858.CD002866.pub2.
4. Karacam Z et al. Effects of episiotomy on bonding and mothers' health. *J Adv Nurs* 2003; 43:384-94.
5. Carroli G, Belizán J. Episiotomía en el parto vaginal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
6. Domínguez AM. Episiotomía: ¿cirugía de uso rutinario o restrictivo? *Metas Enferm* 2003; 60:58-60
7. Viswanathan M, Hartmann K, Palmieri R, Lux L, Swinson T, Lohr KN, Gartlehner G, Thorp J Jr. The Use of Episiotomy in Obstetrical Care: A Systematic Review. Evidence Report/ Technology Assessment No. 112. (Prepared by the RTI-UNC Evidence-based Practice Center) AHRQ Publication No. 05-E009-2. Rockville,MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2005. Disponible en URL: <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/episiotomy/episob.pdf>
8. Fritel X, Schaal JP, Fauconnier A et al. Pelvic floor disorders 4 years after first delivery: a comparative study of restrictive versus systematic episiotomy. *BJOG*. 2008; 115(2):247-52.
9. Hartmenn K et al. Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. *JAMA* 2005; 293:2141-8.
10. Gould D. Perineal tears and episiotomy. *Nurs Stand*. 2007 Sep 5-11; 21(52):41-6.
11. Homsí R, Daikoku NH, Littlejohn J, Wheelless CR Jr. Episiotomy; risks of dehiscence and rectovaginal fistula. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:803-8.
12. Organización Mundial de la Salud. Cuidados en el parto normal. Guía Práctica OMS. Disponible en: http://www.holistika.net/parto_natural/oms/cuidados_en_el_parto_normal._guia_practica_oms.asp
13. Observatorio de Salud de la Mujer y del Sistema Nacional de Salud. Dirección General Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia de atención al parto normal en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2007. Disponible en: <http://www.matronasubeda.objectis.net/almacen/archivos/estrategia%20de%20atencion%20al%20parto%20normal.pdf>
14. Scott JR. Episiotomy and vaginal trauma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:307-21.
15. Previatti JF, de Souza KV. Episiotomy: focusing women's view. *Rev Bras Enferm* 2007;60(2):197-201.
16. Marie Hatem, Jane Sandall, Declan Devane, Hora Soltani, Simon Gates. Atención por comadronas versus otros modelos de atención para las mujeres durante el parto (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
17. Kindberg S et al. Postpartum perineal repair performed by midwives: a randomised trial comparing two suture techniques leaving the skin unsutured. *BJOG*. 2008;115(4):472-9.
18. Kettle C, Hills RK, Jones P et al. Continuous versus interrupted perineal repair with standard or rapidly absorbed sutures after spontaneous vaginal birth: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:2217-23.
19. Almeida SF, Riesco ML. Randomized controlled clinical trial on two perineal trauma suture techniques in normal delivery. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008 Mar-Apr; 16(2):272-9.
20. Eason E, Labrecque M, Wells G, Feldman P. Preventing perineal trauma during childbirth: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(3): 464-71.
21. Beckmann MM, Garrett AJ. Masaje perineal antes del parto para la reducción del trauma perineal (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
22. Mayerhofer K, Bodner-Adler B, Bodner K et al. Traditional care of the perineum during birth. A prospective, randomized, multicenter study of 1,076 women. *Reprod Med*. 2002; 47(6): 477-82.
23. Albers LL, Sedler KD et al. Midwifery care measures in the second stage of labor and reduction of genital tract trauma at birth: a randomized trial. *J Midwifery Womens Health* 2005; 50(5):365-72.
24. Morano S, Mistrangelo E, Pastorino D et al. A randomized comparison of suturing techniques for episiotomy and laceration repair after spontaneous vaginal birth. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2006; 13(5): 457-62.

25. Valenzuela P, Saiz Puente M et al. Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second-degree perineal tears: a randomised controlled trial. BJOG 2009;116:436-41.
26. Gordon B, Mackrodt C, Fern E, et al. The Ipswich Childbirth Study: 1. A randomised evaluation of two stage postpartum perineal repair leaving the skin unsutured. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105(4):435- 40
27. Oboro VO, A Tabowei, Loto OM, Bosah JO. Un estudio multicéntrico de evaluación de la reparación en dos capas de trauma perineal después del parto. J Obstet Gynecol. 2003;23(1):5-8.
28. Grant A, Gordon B, Mackrodt C, Fern E, Truesdale A, Ayers S, The Ipswich Childbirth Study; one years follow up of alternative methods used in perineal repair. BJOG. 2001; 108(1):34-40.

HIPÓTESIS

La técnica de sutura continua de las tres capas (vagina, músculos perineales y piel) utilizada en la reparación del trauma perineal, secundario a episiotomías o desgarros de 2º grado, comparada con las técnicas de sutura interrumpida-discontinua, ya sea con puntos sueltos en piel o puntos invertidos subcutáneos, mejora la morbilidad de las mujeres en relación al dolor perineal, a la recuperación del periné y la dispareunia.

- Las mujeres del grupo de sutura continua tendrán menos dolor perineal a corto plazo que las de los grupos de sutura interrumpida-discontinua, medido con una escala EVA de 0 (nada de dolor) a 10 (máximo dolor).
- Las mujeres del grupo de sutura continua tendrán una mejor recuperación del periné que las de los grupos de sutura interrumpida-discontinua, medido con la escala REEDA, que valora las características del periné y el proceso de cicatrización de 0 (periné normal, proceso de cicatrización completo) a 15 (peor estado del periné, peor estado de cicatrización).
- Las mujeres del grupo de sutura continua tendrán menos dispareunia que las de los grupos de sutura interrumpida-discontinua, medido con una escala EVA de 0 (nada de dolor) a 10 (máximo dolor).

OBJETIVOS

Principal

Evaluar la eficacia de la técnica de sutura continua de las tres capas (vagina, músculos perineales y piel), comparada con las técnicas de sutura interrumpida-discontinua, en la mejora del dolor perineal a corto plazo en las mujeres en las que ha sido preciso reparar el trauma perineal, secundario a episiotomías o desgarros de 2º grado.

Secundarios

- Evaluar la eficacia de la técnica de sutura continua de las tres capas (vagina, músculos perineales y piel), comparada con las técnicas de sutura interrumpida-discontinua, en la recuperación del periné y su proceso de cicatrización en las mujeres en las que ha sido preciso reparar el trauma perineal, secundario a episiotomías o desgarros de 2º grado.
- Evaluar la eficacia de la técnica de sutura continua de las tres capas (vagina, músculos perineales y piel), comparada con las técnicas de sutura interrumpida-discontinua, en la mejora de la dispareunia en las mujeres en las que ha sido preciso reparar el trauma perineal, secundario a episiotomías o desgarros de 2º grado.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico controlado aleatorizado a tres grupos, con ocultación del reparto aleatorio.

Sujetos, ámbito de estudio y tamaño muestral

La población de estudio serán las mujeres con parto eutócico vaginal que sean atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, de Madrid; donde los partos normales son atendidos a lo largo de todo el proceso por matronas. En la actualidad, las matronas del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Ma-

jadahonda atienden un promedio de 2.053 partos eutócicos al año, de los cuales el 35% requiere de sutura para reparación del periné, ya sea por desgarro de segundo grado o episiotomía.

Criterios de inclusión

Mujeres gestantes a término mayores de 18 años, cuyo parto sea eutócico, atendidas por matronas, a las que se les realice una episiotomía mediolateral durante el parto o bien que presenten un desgarro de segundo grado (en caso de no haber sido practicada la episiotomía), y que otorguen el consentimiento informado previo.

Criterios de exclusión

Mujeres que no entiendan el español y con las que la comunicación sea difícil (aproximadamente un 5% del total de mujeres atendidas); aquellas que presenten cicatrices perineales anteriores que necesitaron nueva sutura o con signos de fibrosis; que presenten lesión infecciosa en la región genital; con desgarro de primer o segundo grado añadido a la episiotomía; con desgarro de tercer o cuarto grado; con periné íntegro o desgarro de primer grado; las que requieran de parto instrumental (vacuo, fórceps o espátulas); antecedentes de alteraciones del suelo pélvico tratadas o no con cirugía; que precisen transfusión durante el parto; con dolor o disconfort en las relaciones sexuales previas a la gestación.

Criterios de finalización del estudio

Si la participante no colabora en el seguimiento a corto y medio plazo; si decide voluntariamente no seguir participando en el estudio, una vez reclutada.

Tamaño de la muestra

Con la hipótesis de que en la escala EVA (dolor espontáneo a los 10 días) haya una diferencia mínima en favor del grupo de la sutura continua con respecto a los grupos de la sutura interrumpida-discontinua de 1, con una desviación tipo de la medida de 2, para un valor alfa de 0,05 en una hipótesis de prueba bilateral y una potencia estadística del 80%, el número de casos por grupo es de 48. Si se prevé una tasa de abandonos del 15%, la muestra final queda en 56 pacientes por grupo, 168 pacientes en total (Morano, 2006) (24).

Aleatorización

Todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión serán aleatorizados a tres grupos, en función de una lista de aleatorización preparada por la Unidad de Epidemiología Clínica del HUPHM, antes de iniciar el estudio, usando un programa generador de números pseudo-aleatorios. El reparto se revelará mediante sobres opacos, numerados, sellados y correlativos, en el momento en que la gestante cumpla criterios de inclusión y haya aceptado previamente participar en el estudio, mediante Consentimiento Informado:

- **Grupo 1.** Técnica de sutura continua de las tres capas (vagina, músculos perineales y piel).
- **Grupo 2.** Técnica de sutura interrumpida-discontinua, con puntos sueltos en piel.
- **Grupo 3.** Técnica de sutura interrumpida-discontinua, puntos invertidos subcutáneos.

Enmascaramiento

En este tipo de estudios se pretende garantizar la validez interna minimizando posibles sesgos, por ello es importante garantizar el proceso de aleatorización, la medición de variables con criterios de objetividad y el enmascaramiento de las pacientes, del que recoge los datos a lo largo del seguimiento (después del alta hospitalaria) y del que analiza los datos.

Este tipo de ensayo clínico no permite enmascarar al que realiza la intervención, pero se garantizará que la matrona que recoge los datos en paritorio y en planta no sea la misma que la matrona que le ha realizado la reparación perineal después del parto.

En el paritorio del HU Puerta de Hierro Majadahonda trabajan 26 Matronas. Todas las matronas participarán en el estudio.

Procedimientos de captación y de estudio

La captación de las participantes se llevará a cabo en el paritorio. La matrona que valora a la gestante comprobará si existen o no criterios de exclusión. Una vez confirmado que cumple criterios para participar, la matrona le informará sobre el estudio, le proporcionará la Hoja de Información al Paciente y la Hoja de Consentimiento Informado (CI). Si la mujer decide participar, mediante la firma del CI, se cogerá el sobre correspondiente al número de orden de ingreso

en el paritorio, una vez iniciado el estudio. El sobre se abrirá en el momento del trabajo de parto, cuando se verifique que la gestante tiene un desgarro de segundo grado o ha necesitado una episiotomía mediolateral. En ese momento la matrona que atiende a la gestante abrirá el sobre y conocerá el grupo de asignación, procediendo a la realización de la sutura en función del grupo al que pertenezca, siguiendo los criterios que se definen en el siguiente párrafo.

El material de sutura que se empleará en todos los casos será VICRYL *rapide-poliglactina 910, que retiene aproximadamente la fuerza tensil un 50% a los 5 días y mantiene la fuerza tensil entre 10-14 días. La absorción se realiza por hidrólisis y se completa aproximadamente a los 42 días. Para vagina y músculo: VICRYL * rapide nº 0 (3,3 Ph. Eu CT-I plus), para piel VICRYL* rapide nº 00 (3 Ph.Eu MH-1 plus).

Las técnicas de sutura serán consensuadas y utilizadas por igual por todas las matronas, previa formación en la técnica de sutura continua para todas las capas y en las dos técnicas de suturas discontinua-interrumpida.

Para ello se formará al equipo investigador, mediante sesiones y talleres formativos. Además el equipo investigador supervisará el trabajo del resto de las matronas en paritorio estableciendo un periodo práctico-formativo de seis meses antes de iniciar el estudio.

Grupo 1. Técnica de sutura continua de las tres capas (vagina, músculos perineales y piel)

La sutura se inicia desde el ángulo de la mucosa vaginal con sutura continua hasta el himen; al llegar a carúnculas se pasa a la capa muscular continuando con sutura continua, aproximando muy bien los bordes de la herida para evitar ningún espacio muerto; se termina con una sutura intradérmica desde el borde inferior al superior donde se concluye anudando con doble nudo. Se utiliza una sutura única VICRYL * rapide nº 0

Grupo 2. Técnica de sutura interrumpida-discontinua, con puntos sueltos en piel

La sutura se inicia desde el ángulo de la mucosa vaginal con sutura continua hasta el himen anudar en capa muscular, en el músculo se aproximan los bordes con puntos sueltos; en la piel se aproximan los bordes con puntos sueltos, se anuda cada punto con 2 nudos, dejando las extremidades de 1 cm aproximadamente. Se utilizará para realizar esta sutura VICRYL * rapide nº 0 y VICRYL* rapide nº 00.

Grupo 3. Técnica de sutura interrumpida-discontinua, puntos invertidos subcutáneos

La sutura se inicia desde el ángulo de la mucosa vaginal con sutura continua hasta el himen anudar en capa muscular; en músculo se aproximan los bordes con puntos sueltos en una capa profunda y en otra superficial con puntos sueltos invertidos. Se utilizará para realizar esta sutura VICRYL * rapide nº 0.

Variables

Variable de resultado principal

- Dolor perineal a los 10 días después del parto, diferenciando entre dolor espontáneo, a la palpación, al sentarse, al caminar, al moverse en la cama, al miccionar, al hacer deposición.

Otras variables de resultado

- A corto plazo (durante hospitalización y a los 10 días del parto): dolor perineal a las 48 horas del parto (diferenciando entre dolor espontáneo, a la palpación, al sentarse, al caminar, al moverse en la cama, al miccionar, al hacer deposición), necesidad de analgesia, aplicación de hielo local, proceso de cicatrización (edema, hematoma, hiperemia, fibrosis, descarga o secreción y adherencia o aproximación), necesidad de antibióticos.
- A medio plazo (hasta los 3 meses después del parto): dolor perineal (espontáneo, a la palpación, al sentarse, al caminar, al moverse en la cama, al miccionar, al hacer deposición), necesidad de analgesia, segunda sutura en la herida, dispareunia, extracción del material de sutura.
- A largo plazo (a los 6 y 9 meses después del parto): dolor perineal (espontáneo, a la palpación) y dispareunia superficial.

Variables sociodemográficas y relacionadas con el proceso de parto

- Edad, nacionalidad, estado civil, nivel de estudios, situación laboral, localidad de residencia; paridad, hematocrito, diabetes y tipo, índice de masa corporal, tipo de trauma perineal (episiotomía o desgarro), horas de dilatación, tiempo de expulsivo, peso del RN, fiebre intraparto y post-parto, edema vulvar previo o durante el parto, varices vulvares previas, tiempo emplea-

do en la sutura y número de capas musculares suturadas, epidural, cuidados de la herida en el puerperio inmediato; cuidado de los puntos en domicilio, actividad física.

Instrumentos de Recogida de Datos

La recogida de datos inicial será mediante la observación, la historia clínica y el partograma y, posteriormente, mediante valoración y entrevista. Se utilizarán dos instrumentos de medida, uno para valorar el dolor y otro para valorar el proceso de cicatrización.

La valoración del dolor se realiza a las dos horas del postparto, a las 48 h, a los 10 días, a los 3, 6 y 9 meses del parto. La valoración del proceso de cicatrización se realiza a las dos horas del postparto, a las 48 h y a los 10 días. La valoración de la dispareunia superficial se realizará a los 3, 6 y 9 meses del parto. Para valorar el dolor se utilizará una escala analógica visual (EVA) con puntuaciones de 0 (nada de dolor) a 10 (máximo dolor).

Para valorar las características del periné y el proceso de cicatrización se utilizará la escala REEDA (1) (Rubor, Edema, Equimosis, Descarga, Adherencia), mediante exploración del periné y el uso de una regla milimétrica desechable. Para valorar la dispareunia se utilizará un cuestionario elaborado específicamente (a partir de cuestionarios validados (2-4) denominado FYSS-DP.

Para valorar el estado del periné y la función y satisfacción sexual de las púerperas a los 3, 6 y 9 meses se realizarán entrevistas telefónicas, previamente concertadas con las participantes del estudio. Para facilitar las respuestas, al alta se les hará entrega de tres cuestionarios, para que sean auto-cumplimentados por ellas en su casa, a los 3, 6 y 9 meses, de forma que cuando se contacte con ellas telefónicamente, podrán transmitirnos las respuestas del cuestionario.

Para la recogida de datos se diseñará un Cuaderno de Recogida de Datos y Seguimiento.

La recogida de datos se realizará por parte del equipo investigador, de la siguiente manera:

- **Primera valoración.** Tendrá lugar a las dos horas del parto y se realizará mediante entrevista y examen perineal.
- **Segunda valoración.** Será a las 48 horas del parto, en la planta de puerperio, y se realizará mediante entrevista y examen perineal.

- **Tercera valoración.** Se realizará a los 10 días post-parto en el Servicio de Obstetricia del hospital, en la Urgencia Obstétrica, mediante entrevista y examen perineal.
- **Cuarta, quinta y sexta valoración.** Se realizará por teléfono, coincidiendo con los meses 3, 6 y 9 después del parto, mediante entrevista.

Bibliografía Métodos

1. Davidson N. REEDA: evaluating postpartum healing. *J Nurse Midwifery* 1974;19(2):6-8.
2. Blümel JE, Binfa L, Cataldo P, Carrasco A, Izaguirre H, Sarrá S. Índice de Función Sexual Femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(2):118-25. Disponible en (última revisión 1 de julio de 2011): <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v69n2/art06.pdf>
3. Sánchez F, Pérez M, Borrás JJ y cols. Diseño y validación del cuestionario de Función Sexual de la Mujer (FSM). *Aten Primaria* 2004;34:286-94.
4. Aluja A, Farré JM. Cuestionario de Satisfacción Sexual G.R.I.S.S. (Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction). Disponible en (última revisión 1 de julio de 2011): www.institutferran.org/documentos/GRISS_IFR.pdf

Análisis estadístico

Los análisis se efectuarán por tratamiento asignado (intención de tratar). Se presentarán de forma tabular las medias, medianas, desviaciones tipo y rangos de las variables cuantitativas y los porcentajes de las variables cualitativas. Se efectuarán distintos análisis de comparación de las medias de dolor, cicatrización del periné, uso de analgesia, dispareunia y otras variables de resultado entre los tres grupos. Se registrarán las posibles pérdidas de seguimiento y los motivos. Se registrarán los posibles efectos adversos.

Se presentarán diferencias de medias para las medidas cualitativas y riesgos relativos, reducciones de riesgo relativo y absoluto y número que se necesita tratar para las variables cualitativas.

En todas las variables de resultado se presentarán los intervalos de confianza del 95%. El nivel de significación estadística se sitúa en un nivel inferior a 0,05. El análisis de datos se llevará a cabo mediante el programa estadístico SPSS, versión 15.0.

Limitaciones y Fortalezas Metodológicas del Estudio

Para garantizar la validez interna del estudio se intentará reducir al mínimo el número de pérdidas en el seguimiento; se garantizará el enmascaramiento de las participantes, de las matronas que evalúan a las puérperas; del que recoge los datos a lo largo del seguimiento (después del alta hospitalaria) y del que realiza el análisis de los datos. Además, se garantizará el ocultamiento de la distribución aleatoria en la asignación a los tres grupos.

Con el objetivo de incrementar la fiabilidad y la validez y de evitar el sesgo de información, los procedimientos del ensayo serán evaluados mediante un pilotaje con una muestra de cinco pacientes.

Aspectos éticos

El estudio se desarrollará de acuerdo a la declaración de Helsinki, el cumplimiento de la Ley de Investigación Biomédica y el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) en lo que les sea de aplicación, que incluyen la monitorización del estudio para asegurar la calidad de los datos y la protección de los sujetos participantes.

El protocolo del estudio será revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUPHM. Antes de iniciar cualquier procedimiento se obtendrá el Consentimiento Informado de las participantes.

PLAN DE TRABAJO

El estudio está previsto que se pueda realizar en un periodo de tres años. El proyecto se realizará en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología, en las siguientes Unidades: Partorio, Plantas de puerperio y Urgencia Obstétrico-Ginecológica.

Se divide en cuatro etapas:

Primera etapa. 9 meses Enero 2011 a Septiembre 2011

- Presentación del proyecto al jefe de Servicio y a todo el equipo, a la Dirección de Enfermería y a las Unidades implicadas. Equipo investigador
- Compra de material necesario para la ejecución del proyecto: simuladores, reglas milimétricas, ordenador, etc

- Organización de sesiones y talleres teórico-prácticos para formar a las matronas en la realización de las técnicas de sutura del estudio. Equipo investigador
- Reunión con las matronas colaboradoras en el proyecto para informar de los detalles del estudio: procedimientos de captación, aleatorización y asignación a los grupos, técnicas de sutura, seguimiento, cuaderno de recogida de datos, etc.
- Jornadas de formación al resto de la plantilla de matronas. Esta formación se realizará por grupos de trabajo. Todos los investigadores.
- Preparación de la documentación para su aprobación en el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Todo el equipo
- Elaboración de la lista de aleatorización y ocultación del reparto. Unidad de Epidemiología Clínica del hospital.
- Entrenamiento de investigadores y colaboradores. Todo el equipo investigador
- Preparación del material necesario para la puesta en marcha del estudio: sobres cerrados, registros, hojas de información y consentimientos informados, cuadernos de recogida de datos, etc en carpetas, en un lugar accesible para el equipo investigador. Todo el equipo investigador
- Pilotaje con 5 mujeres voluntarias, que cumplan criterios de inclusión. Todo el equipo

Segunda etapa. 18 meses Octubre 2011 a Marzo 2013

- Periodo necesario para reclutar la totalidad del tamaño muestral. Todos los colaboradores y el equipo investigador
- Recogida de datos de seguimiento. El equipo investigador y colaboradores
- Elaboración de la base de datos. Sección de Bioestadística, Unidad de Epidemiología, con Investigador Principal.
- Introducción de datos en la base a lo largo de todo el periodo de reclutamiento. Unidad de Epidemiología Clínica, con contratación de servicio de personal cualificado y el IP
- Elaboración de la Memoria anual. Unidad de Epidemiología Clínica y el IP
- Difusión de los resultados preliminares del estudio. Todo el equipo

Tercera etapa. 5 meses

- Para completar el seguimiento de los últimos participantes incluidos en el ensayo. Todo el equipo
- Análisis de los datos. Sección de Bioestadística, Unidad de Epidemiología, con Investigador Principal.

Cuarta etapa. 4 meses

- Redacción de la memoria final y preparación del manuscrito para su publicación. Todo el equipo con apoyo de la Unidad de Epidemiología Clínica.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

El equipo de matronas cuenta con una amplia experiencia en la atención a mujeres en partos eutócicos, y con dilatada experiencia en suturas en caso de episiotomías y desgarros.

Cuentan con el apoyo del Jefe de Servicio y de la Supervisora de Obstetricia y Ginecología; y con la colaboración del resto de matronas y profesionales que integran la plantilla del Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Tanto Carolina López como Ana Belén Hernández, tienen experiencia como investigadoras colaboradoras en otros proyectos liderados por otras matronas.

Además se contará con la colaboración de varios profesionales de las Unidades de Apoyo a la Investigación: la enfermera de Investigación y las bioestadísticas.

APLICABILIDAD

En los últimos años las recomendaciones para la reparación del periné después de un parto eutócico han cambiado. Organismos como la OMS, AHRQ y el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, recomiendan la sutura continua en la reparación del periné tras un parto eutócico, sin complicaciones. Esto mismo, se deduce al leer las revisiones sistemáticas publicadas en la Base de la Colaboración Cochrane.

Por tanto, este estudio puede sentar las bases para un cambio importante en la práctica clínica en relación a la técnica de sutura si se demuestra la eficacia de la sutura continua frente a la discontinua, ya que esta última es la sutura más empleada en la reparación del periné por los profesionales sanitarios (matronas y obstetras) en España.

A nivel clínico esperamos contribuir a disminuir la morbilidad asociada a la técnica de reparación del periné, obteniendo mejores resultados respecto al proceso de reparación y cicatrización del periné al obtener mejores resultados anatómicos en el grupo de sutura continua y similares resultados en cuanto a dehiscencia, infección y necesidad de resutura con respecto a las técnicas de sutura discontinua. Con ello, también esperamos contribuir a la disminución del dolor en el periné a corto plazo y disminuir la dispareunia a medio plazo.

Por otro lado, creemos que un ensayo clínico de estas características puede ser de gran interés científico y, por tanto, se podría conseguir como mínimo una publicación con factor de impacto. Además, se podrá realizar una amplia difusión del estudio y sus resultados en congresos nacionales e internacionales.

RELEVANCIA CLÍNICA. PLAN DE DIFUSIÓN

En cuanto a impacto clínico supondría un cambio importante en la técnica de sutura ya que la sutura mas empleada en la reparación del periné por los profesionales sanitarios (matronas-obstetras) en España es la sutura discontinua por capas y no la sutura continua y la mejor manera de transmitir los cambios en la práctica asistencial es realizar un proyecto con la población residente en España y con las técnicas y profesionales de nuestra red sanitaria pública .Al evaluar las revisiones sistemáticas de Cochrane Database, Recomendaciones de la OMS, AHRQ, y la Estrategia al parto normal (Ministerio de Sanidad y Consumo 2008) que estudiaron las técnicas de sutura continua/interrumpida durante el parto vaginal, y su influencia en los resultados maternos postparto nos parece muy importante aplicar los procesos sugeridos.

A nivel asistencial esperamos obtener una clara mejoría con respecto al proceso de cicatrización al obtener mejores resultados anatómicos en el grupo de sutura continua y similares resultados en cuanto a dehiscencia, infección y necesidad de resutura con respecto al resto de los grupos a estudio. Esperamos obtener una disminución en la morbilidad materna relacionada con la técnica de sutura y obtener efectos beneficiosos sobre la lactancia materna.

Dicho proyecto nos permitirá utilizar las nuevas técnicas para la docencia. Y la difusión se hará presentando los resultados en congresos nacionales e internacionales. Pero, principalmente se enviarán

los manuscritos resultantes de esta investigación a revistas con factor de impacto como J Obstet Gynecol o Lancet, entre otras, que ya han publicado estudios similares.

MEDIOS DISPONIBLES

Recursos humanos

- Matronas, enfermeras y auxiliares de enfermería del Bloque Obstétrico del hospital.
- Profesionales de apoyo a la investigación clínica, como la enfermera de investigación, la bibliotecaria y las dos bioestadísticas.

Recursos materiales

- Materiales necesarios para la realización de las suturas, que incluye todos los hilos de sutura, instrumental, gasas y compresas.
- Medios de telefonía fija, impresora y ordenador fijo con acceso a internet, que se encuentran en el Bloque Obstétrico y al que tenemos acceso todo el personal que participa en el proyecto.

Otros

- Salas de reuniones y aulas de docencia para los talleres y cursos de formación.

AYUDA SOLICITADA

Adquisición de bienes y contratación de servicios

- Material de oficina y consumibles para la elaboración de la documentación relacionada con la recogida de datos: folios, bolígrafos, cuaderno, carpetas, dietarios, grapadoras, grapas, toner y cartuchos de tinta para la impresora, etc.
- Ordenador portátil necesario para la introducción de la información en la base de datos, y tener la base continuamente actualizada y accesible por parte del equipo investigador.

- Otros materiales: pendrives, reglas escala EVA para mostrar a las pacientes y valorar el grado de dolor, reglas desechables milimétricas para la valoración REEDA del periné.
- Bibliografía: libros de texto y revistas especializadas.
- Simuladores quirúrgicos o entrenadores de reparación del periné para el adiestramiento de los investigadores y del personal colaborador
- Contratación de una persona para introducir datos en la base de datos.

Viajes y dietas

- Viajes y dietas para la realización de las reuniones de trabajo, asistencia a las sesiones y talleres de formación del personal.
- Visita a otros centros hospitalarios nacionales o extranjeros que pongan en práctica los avances mencionados.
- Cursos de formación y congresos nacionales y/o internacionales relacionados con la investigación.

PRESUPUESTO SOLICITADO

En total se ha obtenido una ayuda de 9.700 euros en concepto de:

- Adquisición de bienes y contratación de servicios: 8.500 €.
- Viajes y Dietas: 1.200 €.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, en la convocatoria de 2010, con número de expediente PI10/01063.