

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Julio-Agosto 2023

Año MMXXIII

791

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de la influencia del estilo de vida y tratamiento con antioxidantes orales sobre la fertilidad en varones

Martín Adrados A, Engels Calvo V

Resultados de los ciclos de fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides en pacientes con presunción de alta respuesta ovárica (niveles de hormona antimülleriana mayores o iguales a 3 ng/ml)

Martín Luengo F, Armijo Suárez O

Resultados obstétricos y perinatales tras el uso de Test Genético Preimplantacional en la Comunidad de Madrid dentro del ámbito de la sanidad pública

Rodríguez Gallardo LM, Hernández Rodríguez C, Valdera Simbrón CJ

Valor de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor pélvico crónico

García Suárez Z, Usandizaga Elío R

REVISIÓN DE CONJUNTO

De Clito a cómo fortalecer a la mujer en el siglo XXI

Conde-Sánchez AJ, Contreras-García AM, Fernández-Martínez JC, Gómez-Moreno G, Soudan-Al Haffar T

CASO CLÍNICO

Embarazo ectópico cervical: diagnóstico y tratamiento

Server Gozábez J, Pardo Estévez A, Meseguer Berroy A, Sánchez Cuello J, Carmona Moral JV

Efectos de la meperidina como método de alivio del dolor durante el trabajo de parto

Marcos S, Martín N, Trujillo J, Sánchez J

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Consideraciones médicas en torno a la muerte de Eva Perón

Bajo Arenas JM





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

editorial
SELENE

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

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

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

Correo electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

Periodicidad:
6 números al año

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

SUSCRIPCIÓN GRATUITA
Nuevas suscripciones enviar email a:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

ISSNO: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S
Mendoza Ladrón de Guevara, N

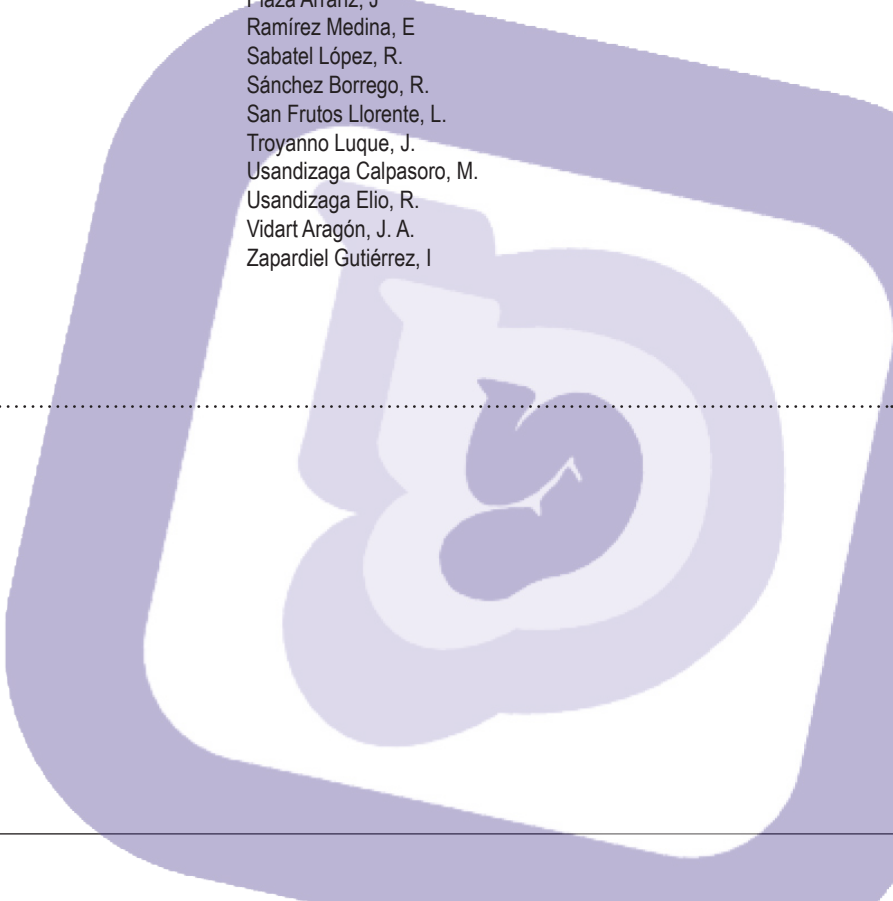
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Álvaro Navidad, P
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Díaz Recasens, J.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
Galindo Izquierdo, A

García Benasach, F
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Laila Vicens, J. M.
López García, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Novo Domínguez, A.
Pérez-Medina, T.
Pingarron Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I





SUMARIO

AÑO MMXXIII ♦ JULIO-AGOSTO 2023 ♦ NÚMERO 791

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de la influencia del estilo de vida y tratamiento con antioxidantes orales sobre la fertilidad en varones

Martín Adrados A, Engels Calvo V 190

Resultados de los ciclos de fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides en pacientes con presunción de alta respuesta ovárica (niveles de hormona antimülleriana mayores o iguales a 3 ng/ml)

Martín Luengo F, Armijo Suárez O 201

Resultados obstétricos y perinatales tras el uso de Test Genético Preimplantacional en la Comunidad de Madrid dentro del ámbito de la sanidad pública

Rodríguez Gallardo LM, Hernández Rodríguez C, Valdera Simbrón CJ 211

Valor de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor pélvico crónico

García Suárez Z, Usandizaga Elío R 224

REVISIÓN DE CONJUNTO

De Clito a cómo fortalecer a la mujer en el siglo XXI

Conde-Sánchez AJ, Contreras-García AM, Fernández-Martínez JC, Gómez-Moreno G, Soudan-Al Haffar T 235

CASO CLÍNICO

Embarazo ectópico cervical: diagnóstico y tratamiento

Server Gozábez J, Pardo Estévez A, Meseguer Berroy A, Sánchez Cuello J, Carmona Moral JV 240

Efectos de la meperidina como método de alivio del dolor durante el trabajo de parto

Marcos S, Martín N, Trujillo J, Sánchez J 245

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Consideraciones médicas en torno a la muerte de Eva Perón

Bajo Arenas JM 251



CONTENTS

MMXXIII YEARS ♦ JULY-AUGUST 2023 ♦ NUMBER 791

ORIGINAL ARTICLES

- Study of the influence of lifestyle and treatment with oral antioxidants on fertility in men**
Martín Adrados A, Engels Calvo V 190
- Results of in vitro fertilization cycles with intracytoplasmic sperm injection in patients with presumed high ovarian response (anti-Müllerian hormone levels greater than or equal to 3 ng/ml)**
Martín Luengo F, Armijo Suárez O 201
- Obstetric and perinatal results after the use of Preimplantation Genetic Test in the Community of Madrid within the field of public health**
Rodríguez Gallardo LM, Hernández Rodríguez C, Valdera Simbrón CJ 211
- Value of botulinum toxin in the treatment of chronic pelvic pain**
García Suárez Z, Usandizaga Elío R 211
- REVISION** 224
- From Clito to how to strengthen the woman in XXI century**
Conde-Sánchez AJ, Contreras-García AM, Fernández-Martínez JC, Gómez-Moreno G, Soudan-Al Haffar T 224
- CASE REPORT** 235
- Cervical ectopic pregnancy: diagnostic and treatment**
Server Gozábez J, Pardo Estévez A, Meseguer Berroy A, Sánchez Cuello J, Carmona Moral JV 235
- Effects of meperidine as a pain relief method during labor**
Marcos S, Martín N, Trujillo J, Sánchez J 240
- TRIBUNA HUMANÍSTICA**
- Medical considerations regarding the death of Eva Perón**
Bajo Arenas JM 245
- 251

Artículo Original

Estudio de la influencia del estilo de vida y tratamiento con antioxidantes orales sobre la fertilidad en varones

Study of the influence of lifestyle and treatment with oral antioxidants on fertility in men

Martín Adrados A, Engels Calvo V

Departamento de Ginecología y Obstetricia Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda

RESUMEN

Antecedentes: La infertilidad afecta al 15% de las parejas a nivel mundial, y se calcula que el factor masculino está presente en la mitad de los casos. Se piensa que el tratamiento con antioxidantes orales puede mejorar la calidad del semen al reducir el daño oxidativo. Su uso es frecuente en la práctica clínica. a pesar de que no existe evidencia suficiente para recomendarlo.

Hipótesis y objetivos: Se pretende conocer el efecto sobre la infertilidad masculina del tratamiento con antioxidantes vía oral unido a la modificación del estilo de vida, así como sus posibles efectos adversos.

Material y métodos: Este estudio observacional retrospectivo incluyó 35 varones con seminograma alterado según los criterios OMS 2010. Se les realizó un seminograma inicial (T0) que se comparó con otro seminograma realizado 7 semanas (RIQ 5-12) después (T1). Al inicio los pacientes recibieron pautas sobre estilo de vida y durante el estudio suplementaron su dieta con zinc, selenio y coenzima Q.

Resultados: El porcentaje de seminogramas aptos para inseminación aumentó de un 20% a un 37,1% ($p=0,03$). Respecto a los parámetros seminales considerados de manera aislada, sólo se observaron diferencias significativas en el porcentaje de espermatozoides no móviles (Porcentaje de descenso: 8,7% $p=0,025$).

Conclusiones: Este estudio sugiere que la modificación del estilo de vida junto al tratamiento con antioxidantes vía oral puede mejorar la calidad del semen y aumentar el porcentaje de seminogramas aptos para inseminación, sin provocar efectos adversos. Sin embargo, son necesarios estudios más amplios y aleatorizados que confirmen estas conclusiones.

Palabras clave: Antioxidantes orales, infertilidad masculina, estilo de vida, seminograma.

ABSTRACT

Background: Infertility affects around 15% of the couples in the whole world. It is believed that there is a male factor in about 50% of the cases. Oral antioxidant treatment may reduce oxidative stress, improving semen quality. Although there is no clear evidence about its effect, this treatment is often used in real practice.

Hypothesis and objectives: The current study aimed to evaluate the antioxidant treatment together with a change in lifestyle effects on male infertility and its side effects.

Patients and methods: It is an observational retrospective study that involved 35 men with abnormal semen

CORRESPONDENCIA:

Ana Martín Adrados

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Servicio de Ginecología y Obstetricia del
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda

analysis due to WHO criterial 2010. Two semen analysis were performed. One at the beginning of the study (T0), when patients received lifestyle recommendations; to compare it with the other one done 7 weeks later (IQR 5-12) (T1). Between T0 and T1, patients supplemented their diet with zinc, selenium and coenzyme Q.

Results: Percentage of patients with a semen suitable for insemination increased from 20% to 37,1% (P=0,03). The only isolated variable of semen analysis that showed significant differences was the decrease in the percentage of non-mobile spermatozoa. (p=0,025).

Conclusions: The study results support the hypothesis that lifestyle changes together with oral antioxidant treatment may improve semen quality and increase the probability of getting a semen suitable for insemination, producing no side effects. However, further research and randomized studies are needed to elucidate whether this effect is real and to quantify the benefit in detail.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Importancia del problema

La infertilidad se define como la imposibilidad de lograr un embarazo tras un año de relaciones sexuales regulares sin protección (Zegers-Hochschild, 2009). Se calcula que, a nivel mundial, un 15% de las parejas que desean tener descendencia presentan infertilidad (Martínez, 2018). Incluso se cree que estos datos pueden estar infraestimados, ya que la infertilidad, y sobre todo la infertilidad masculina, sigue sin ser un problema socialmente aceptado, lo cual dificulta la recopilación de datos precisos (Agarwal, 2015). Tradicionalmente, el estudio de infertilidad se ha focalizado en los factores femeninos, si bien en el 40-60% de las parejas infértiles se identifica un posible factor masculino. De hecho, se estima que en el 20-30% de los casos el factor masculino es la única causa identificable de infertilidad (Sharlip, 2002).

Los casos de infertilidad masculina sobre todo en los países desarrollados continúan aumentando, y esto se ha puesto en relación con la búsqueda de descendencia a una edad más avanzada, así como con factores del estilo de vida. La edad ha sido relacionada directamente con un impacto negativo en los parámetros seminales, principalmente la motilidad progresiva. Además, el hecho de que los varones que quieren tener descendencia sean de edad más avanzada implica a su vez que su cuerpo ha estado expuesto más tiempo a enfermedades, estrés y otras conductas perjudiciales del estilo de vida que pueden deteriorar el semen (Isiah, 2019).

Entre esas conductas de estilo de vida destaca el tabaco, ya que existe evidencia de que fumar tabaco produce efectos negativos sobre todos los parámetros seminales (Sharma, 2016). De la misma manera, el exceso de deporte, así como su defecto (una vida sedentaria) se han relacionado con mayor infertilidad y disfunción sexual (Sansone, 2018) (Rosety, 2017).

Otros estudios pusieron en relación una peor calidad del semen con dietas con alto contenido en grasas, carnes procesadas, harinas refinadas y azúcar (Nassan, 2018), o el consumo excesivo diario de alcohol (Ricci, 2017).

En conclusión, diversos factores del estilo de vida están implicados en el deterioro de la fertilidad masculina, lo cual supone un papel importante en el descenso actual de natalidad. Por ello, la infertilidad debe considerarse hoy en día como un problema de salud pública (Zegers-Hochschild, 2009) (Ilacqua, 2018).

1.2. Estudio de la infertilidad

Actualmente, en el manejo inicial de una pareja con infertilidad se realiza un estudio tanto a la mujer como al varón. Sin embargo, a éste en la práctica clínica se le da menos importancia, realizándose en ocasiones únicamente un análisis del semen sin incidir siquiera en la anamnesis sobre hábitos tóxicos.

Se ha sugerido que el efecto del estrés oxidativo puede estar implicado en el 25% - 87% de los casos de infertilidad masculina (Smits, 2019). Este aparece cuando los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) sobrepasan la capacidad de defensa de los mecanismos antioxidantes a nivel seminal. Factores como el tabaco, el cannabis o el alcohol pueden aumentar los niveles de ROS (Sabeti, 2016), y se ha visto que éstas pueden dañar el espermatozoide, tanto a nivel de la membrana, alterando así su motilidad y la capacidad de fusión con el ovocito, como en el ADN espermático (Tremellen, 2008). Como se ha mencionado, para neutralizar dichas ROS, el plasma seminal y los espermatozoides están bien dotados con una variedad de antioxidantes protectores. Por un lado, los varones cuentan con una tríada antioxidante enzimática seminal formada por: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa (GPXs). Además, el semen cuenta con sustancias no enzimáticas (ácido ascórbico, vitamina E, coenzima Q) capaces también de neutralizar los radicales libres (Canepa, 2018).

1.3. Tratamiento de la infertilidad

En relación con lo previo, se propuso el uso de antioxidantes orales para el tratamiento de la infertilidad masculina. Sin embargo, la evidencia es controvertida en relación a sus efectos sobre la calidad del semen. Los antioxidantes

orales más estudiados incluyen zinc, selenio y coenzima Q.

- Coenzima Q: los niveles de este antioxidante se han relacionado con la concentración de espermatozoides y la motilidad (Lafuente, 2013).
- Zinc: el descenso de los niveles de zinc en el plasma se ha relacionado con peor calidad seminal (Ebisch, 2007).
- Selenio: su poder antioxidante se basa en aumentar la actividad de la enzima GPXs, sin tener una acción directa sobre las ROS (Yavuz 2013).

Una revisión Cochrane de marzo de 2019 que incluyó 61 estudios con 6264 varones concluyó que la calidad de los estudios realizados hasta el momento no es suficiente para afirmar que la terapia con antioxidantes orales aumenta la tasa de embarazos y recién nacidos vivos sin aumentar los efectos adversos (Smits, 2019). A pesar de que en la actualidad no existe evidencia suficiente, es frecuente en la práctica clínica recomendar el suplemento de antioxidantes como tratamiento para la infertilidad masculina (Barratt, 2017), de ahí la importancia de la realización de estudios en esta línea.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento con antioxidantes orales junto a las pautas de modificación del estilo de vida que se dan en la primera consulta de esterilidad pueden mejorar las características del semen en varones.

3. OBJETIVOS

Se pretende conocer el efecto conjunto sobre la infertilidad masculina del tratamiento con antioxidantes orales unido a la modificación del estilo de vida.

Se evaluará el efecto sobre cada uno de los parámetros seminales que se analizan en un seminograma de rutina.

Se pretende conocer si dicha intervención puede lograr un aumento del número de seminogramas normales.

Se pretende conocer si dicha intervención puede lograr un aumento del número de seminogramas aptos para inseminación artificial.

Se evaluarán los efectos adversos derivados del tratamiento con antioxidantes orales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio unicéntrico observacional retrospectivo se compararon los seminogramas de varones infértiles antes y después de la modificación del estilo de vida y el tratamiento con antioxidantes orales.

4.1 Pacientes

Se revisaron, a través del programa informático Sele-ne, las historias clínicas de todos los varones atendidos en la Unidad de Esterilidad del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda entre enero del año 2016 y diciembre de 2018. Se seleccionaron aquellos varones con uno o más parámetros seminográficos alterados según los valores de normalidad que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2010 (edición 5) (Cooper, 2010).

Fueron excluidos del estudio los pacientes con azoospermia u oligozoospermia severa ($< 5 \times 10^6$ espermatozoides/ mililitro (ml)) en el primer seminograma; aquellos con una causa identificable de infertilidad y los pacientes que no se realizaron el primer seminograma-solicitado en la consulta. Se obtuvieron un total de 39 varones de 25-46 años (edad media: 34.91, desviación típica: 4.73 años). De estos, cuatro no concluyeron el estudio, ya que no aportaron muestra para el segundo seminograma. Por ello, finalmente se incluyeron en el análisis estadístico un total de 35 pacientes.

4.2 Diseño del estudio

A cada paciente se le realizaron dos seminogramas. Uno en la primera visita (T0) y otro tras 4-6 semanas (T1) para comparar los resultados entre ambos. Al inicio (T0), en la consulta de esterilidad se explicaron pautas de estilo de vida para favorecer la fertilidad (abstinencia alcohólica, tabáquica y de otras drogas, deporte moderado (4 horas/semana), pérdida de peso en caso de IMC > 30 kilogramos/metro²). Durante ese tiempo entre T0 y T1 los pacientes suplementaron su dieta diariamente con complejos antioxidantes orales (®Androferti, ®Fertibiotic), cuya composición incluye zinc, selenio, coenzima Q10. Las muestras de semen fueron recogidas por los pacientes mediante masturbación en su domicilio tras guardar entre 3 y 5 días de abstinencia sexual y transportadas al laboratorio del hospital para analizarse en un periodo de tiempo no superior a una hora.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda y de la Universidad Autónoma de Madrid. El protocolo y la base de datos fueron diseñados para garantizar la completa confidencialidad de todos los pacientes.

4.3 Variables

Para el estudio se recogieron las siguientes variables a través de la entrevista al paciente: edad en años, profesión, tabaquismo (medida como número de cigarrillos al día), uso de otras drogas, ingesta de alcohol, índice de

masa corporal (IMC), número de horas de deporte al día, intervenciones quirúrgicas testiculares previas (se excluyó la fimosis), enfermedades basales y tratamiento habitual.

En la base de datos se incluyeron también los parámetros seminales de los seminogramas pre y post tratamiento antioxidante, a saber: fecha de realización, volumen de semen en mililitros, concentración de espermatozoides en millones por mililitro, porcentaje de progresiva delantera rápida (a), porcentaje de progresiva delantera (b), porcentaje de espermatozoides con motilidad no progresiva (in situ) (c) y porcentaje de espermatozoides no móviles.

Con estos datos se calcularon las siguientes variables:

- El número total de espermatozoides como concentración por volumen
- El porcentaje de motilidad progresiva (PR) como la suma de progresiva delantera rápida más progresiva delantera (a+b)
- El porcentaje de motilidad total como la suma del porcentaje de progresiva delantera rápida, el porcentaje de progresiva delantera y el porcentaje de espermatozoides in situ (a+b+c)
- El total de espermatozoides móviles progresivos en fresco (TMPF) = (volumen x concentración x porcentaje de motilidad progresiva). Esta variable se clasificó en tres grupos: inferior a 15 millones/ml, por encima de 50 millones/ml, lo que se considera apto para inseminación; y entre 15-50 millones/ml, para los que se aconseja pedir la prueba de recuperación de espermatozoides móviles (REM) (Garrido, 2018).

Durante el estudio se recogieron además todos los efectos adversos del tratamiento referidos por los pacientes.

Los seminogramas antes y después del tratamiento se clasificaron según los parámetros de la OMS 2010 edición 5. Así, cuando el número total de espermatozoides o la concentración eran menores del límite bajo de la normalidad (15 millones/mililitro (ml)), se clasificaba como oligozoospermia. Se determinaba astenozoospermia, cuando el porcentaje de motilidad progresiva (PR) estaba por debajo del límite de la normalidad (32%) o cuando la motilidad total era menor del 40%. Si ambos parámetros estaban alterados, se diagnosticaba de oligoastenozoospermia (Cooper, 2010).

4.4 Métodos estadísticos utilizados

Para el estudio estadístico, se utilizó el paquete SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, Michigan, USA). Se comprobó que las variables no presentaban una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smir-

nov. Las variables continuas se expresaron como mediana (rango intercuartílico -RIQ-) y las categóricas con número absoluto (porcentaje). Para las comparaciones de variables continuas se utilizó el test de Wilcoxon y para las categóricas el test de McNemar. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 39 varones, de los cuales cuatro no concluyeron el estudio, ya que no aportaron muestra para el segundo seminograma. Por ello, finalmente se incluyeron en el análisis estadístico un total de 35 pacientes. La mediana de edad de la muestra fue de 35 años (RIQ: 32-38). A cada paciente se le realizó un primer seminograma basal (T0) y, tras un período de 7 semanas de mediana (rango intercuartílico (RIQ: 5-12) con tratamiento antioxidante vía oral y habiendo recibido pautas de modificación del estilo de vida, se les realizó un segundo seminograma (T1).

La muestra del estudio queda descrita según se expone en la Tabla 1. Cabe destacar que 8 de los pacientes (22,9%) fumaban más de 10 cigarrillos al día, y 4 (11,4%) eran fumadores de cannabis.

Tabla 1: Descripción de la muestra

		Recuento	% del total
PROFESIÓN	Relación con tóxicos	4	11,4%
	Sedestación	3	8,6%
	Deporte profesional	1	2,9%
	Sin asociación	27	77,1%
FUMADOR	No	22	62,9%
	1-5 cigarrillos/día	4	11,4%
	5-10 cigarrillos/día	1	2,9%
	>10 cigarrillos/día	8	22,9%
DROGAS	Cannabis	4	11,4%
	No	31	88,6%
ALCOHOL	No a diario	35	100,0%
SOBREPESO	Sí	1	2,9%
	No	34	97,1%
DEPORTE	No	11	31,4%
	< 4horas/semana	23	65,7%
	>4 horas/semana	1	2,9%
CIRUGÍA TESTICULAR	Sí	4	11,4%
	No	31	88,6%
TRATAMIENTO HABITUAL	Sí	4	11,4%
	No	31	88,6%

5.1 Seminogramas normales vs patológicos

Al inicio el 100% de los pacientes tenían un seminograma patológico. Sin embargo, al final del estudio, tras la toma de antioxidantes orales y las pautas sobre mejoría

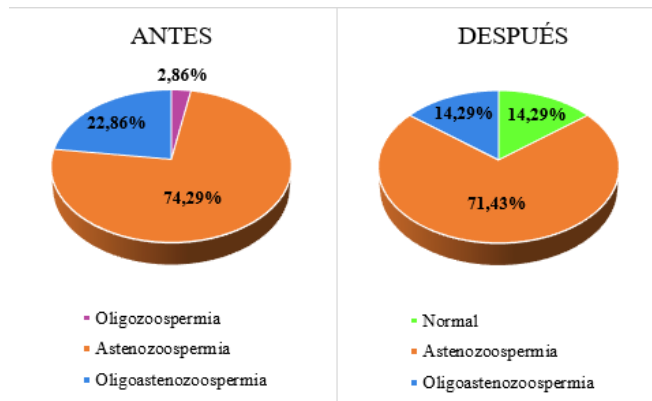


Figura 1: Clasificación de los seminogramas antes y después del tratamiento

P= 0,06

5.2 Estudio de los parámetros seminales

El porcentaje de espermatozoides no móviles disminuyó de manera estadísticamente significativa tras el tratamiento (Figura 2) (Porcentaje de disminución 8,7%, p=0,025). En el resto de los parámetros seminales considerados de manera aislada no se objetivaron diferencias antes y después del tratamiento con antioxidantes y las pautas sobre estilo de vida (Tabla 2).

5.3 Seminogramas aptos para inseminación artificial

Se estudió la variable “total de esperma-

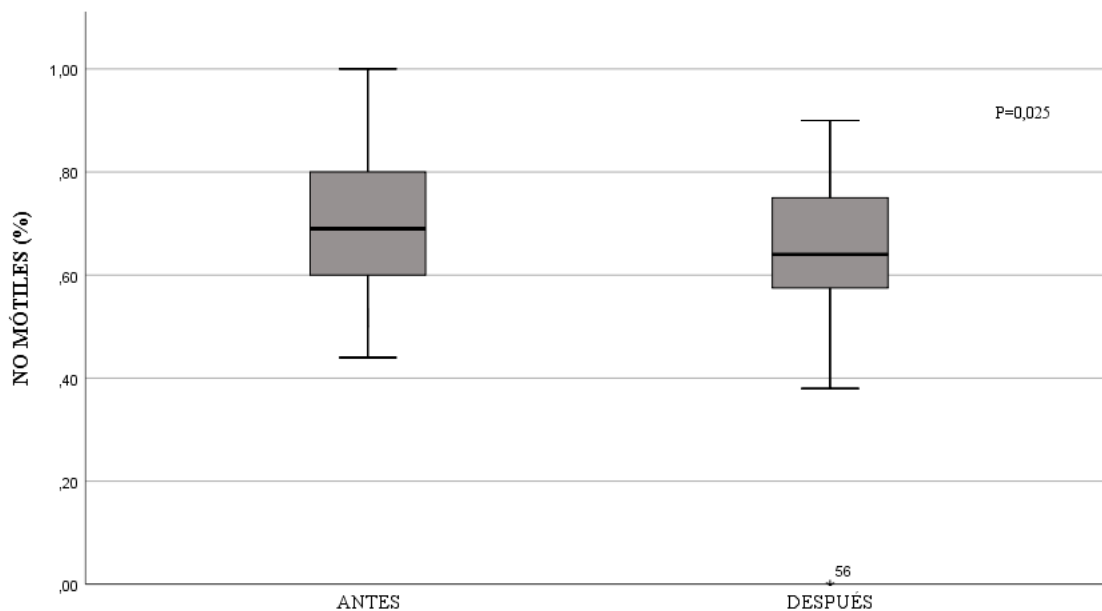


Figura 2: Comparación del porcentaje de espermatozoides no móviles antes y después del tratamiento.

Los datos se expresaron en mediana, rango intercuartílico (RIQ).

del estilo de vida, el porcentaje de seminogramas normales asciende de un 0% inicial a un 14,3%, disminuyendo la proporción de seminogramas con oligozoospermia, astenozoospermia y oligoastenozoospermia sin llegar a objetivarse cambios estadísticamente significativos (P= 0,06) (Figura 1).

tozoides móviles progresivos en fresco” (TMPF) estratificada en tres grupos (menos de 15 millones/ml, 15-50 millones/ml, más de 50 millones/ml). Entre los pacientes analizados, al inicio del estudio sólo un 20% tenía un seminograma apto para inseminación (TMPF > 50 millones/ml). El resto tenía un TMPF menor de 50 millones/ml, distribuyéndose tal y como muestra la Figura 3. Esta

Tabla 2: Comparación de parámetros seminales antes y después del tratamiento.

Los datos se expresaron en mediana, rango intercuartílico (RIQ).

Variables	Antes	Después	p
Volumen (ml)	2 (1,5 – 2,5)	2,4 (1,5 – 3)	P 0,421
Concentración (millones/ml)	40 (14 – 104)	45 (20 – 124,0)	P 0,566
Número total (millones)	80 (27,5 – 211,2)	98,5 (44 – 279)	P 0,578
Progresiva delantera rápida (%)	0,05 (0,02 – 0,08)	0,05 (0,02 – 0,07)	P 0,993
Progresiva delantera (%)	0,14 (0,07 – 0,17)	0,14 (0,09 – 0,22)	P 0,171
In situ (%)	0,12 (0,06 – 0,16)	0,13 (0,06 – 0,19)	P 0,795
No móviles (%)	0,69 (0,60 – 0,84)	0,63 (0,56 – 0,73)	P 0,025
Movilidad progresiva (%)	0,18 (0,11 – 0,23)	0,19 (0,11 – 0,28)	P 0,405
Movilidad total (%)	0,31 (0,21 – 0,40)	0,36 (0,18 – 0,42)	P 0,369
TMPF (millones)	13,28 (3,58 – 31,2)	19,8 (8,5 – 61,2)	P 0,190

figura refleja el cambio de distribución al final del estudio, habiendo aumentado el porcentaje de seminogramas con TMPF > 50 millones/ml y disminuido aquellos con TMPF < 15 millones/ml.

Se realizó un análisis para valorar la diferencia entre seminogramas aptos para inseminación y no aptos en función de la variable TMPF, según fuera esta mayor o menor de 50 millones/ml respectivamente. Al inicio sólo un 20% de los pacientes presentaban un seminograma apto para

inseminación, mientras que post-tratamiento dicha cifra ascendió a un 37,1 %. Se observó por tanto un incremento estadísticamente significativo en el porcentaje de seminogramas aptos para inseminación artificial (Porcentaje de incremento: 85.71%, p= 0,03) (Tabla 2).

5.4 Análisis de los efectos adversos del tratamiento

Durante el estudio, ningún paciente reportó efectos adversos del tratamiento.

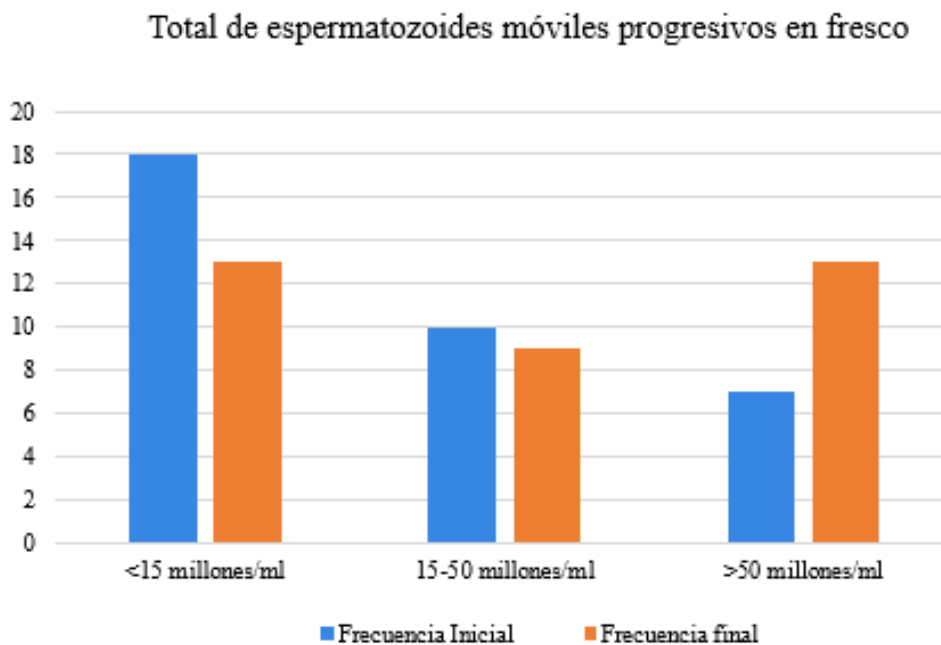


Figura 3: Frecuencia final e inicial de los seminogramas en función de la variable “Total de espermatozoides móviles progresivos en fresco”.

Tabla 2: Seminogramas aptos y no aptos para inseminación antes y después del tratamiento.

DESPUÉS				P = 0,03
ANTES	Seminogramas no aptos para inseminación	Seminogramas aptos para inseminación	TOTAL	
Seminogramas no aptos para inseminación	22	6	28	
Seminogramas aptos para inseminación	0	7	7	
Total	22	13	35	

Tal y como se observa en la Figura 4, todos los varones que iniciaron el estudio con un total de espermatozoides móviles progresivos en fresco >50 millones/ml permanecieron con ese valor, ninguno empeoró. De los varones que inicialmente presentaban un TMPF de entre 15 y 50 millones/ml, 3 (30%) se mantuvieron, 3 (30%) empeoraron y 4 (40%) mejoraron, logrando estos últimos al final un seminograma apto para inseminación. De los 18 varones cuyo seminograma inicialmente tenía un recuento de espermatozoides móviles <15 millones/ml, al final del estudio 10 (55,5%) se mantuvieron y 8 (44,4%) mejoraron. De ellos, 2 (11,1%) obtuvieron al final del estudio un seminograma apto para inseminación.

esta variación sí tiene relevancia clínica ya que ese 14,3% de los pacientes al haber logrado un seminograma normal tendrá más posibilidades de lograr un embarazo espontáneo. Si lo logran, las ventajas serían múltiples. Por un lado, evitarían los riesgos derivados de las terapias de reproducción asistida (TRA), así como los efectos a nivel psicológico que éstas pueden suponer para la pareja. Además, supondría un gasto mucho menor, ya que el coste de los antioxidantes orales es bajo en comparación con otros tratamientos de infertilidad (Figura 1).

6.2 Parámetros seminales

Respecto a los parámetros seminales considerados de manera aislada, en este estudio sólo se observó un descenso estadísticamente significativo del porcentaje de espermatozoides no móviles (Tabla 1). En la literatura los resultados en este aspecto son poco concluyentes. Existen resultados dispares debido a las diferencias en la metodología de los estudios y en los parámetros analizados. Entre los distintos estudios, no hay uniformidad en la composición del tratamiento antioxidante que se administra, ni en el tiempo de administración y seguimiento. Así, en algunas investigaciones se encontraron diferencias significativas en varios parámetros seminales (Hadwan 2014), mientras que en otras no se hallaron diferencias en ninguna de las variables (Nadjarzadeh 2011). A pesar de que en el presente trabajo sólo se objetivaron modificaciones en el porcentaje de espermatozoides no móviles, en el resto de los valores se observa una tendencia que no llega a ser estadísticamente significativa, aunque es posible que con una mayor muestra se puedan identificar diferencias.

Respecto a los parámetros seminales considerados de manera aislada, en este estudio sólo se observó un descenso estadísticamente significativo del porcentaje de espermatozoides no móviles (Tabla 1). En la literatura los resultados en este aspecto son poco concluyentes. Existen resultados dispares debido a las diferencias en la metodología de los estudios y en los parámetros analizados. Entre los distintos estudios, no hay uniformidad en la composición del tratamiento antioxidante que se administra, ni en el tiempo de administración y seguimiento. Así, en algunas investigaciones se encontraron diferencias significativas en varios parámetros seminales (Hadwan 2014), mientras que en otras no se hallaron diferencias en ninguna de las variables (Nadjarzadeh 2011). A pesar de que en el presente trabajo sólo se objetivaron

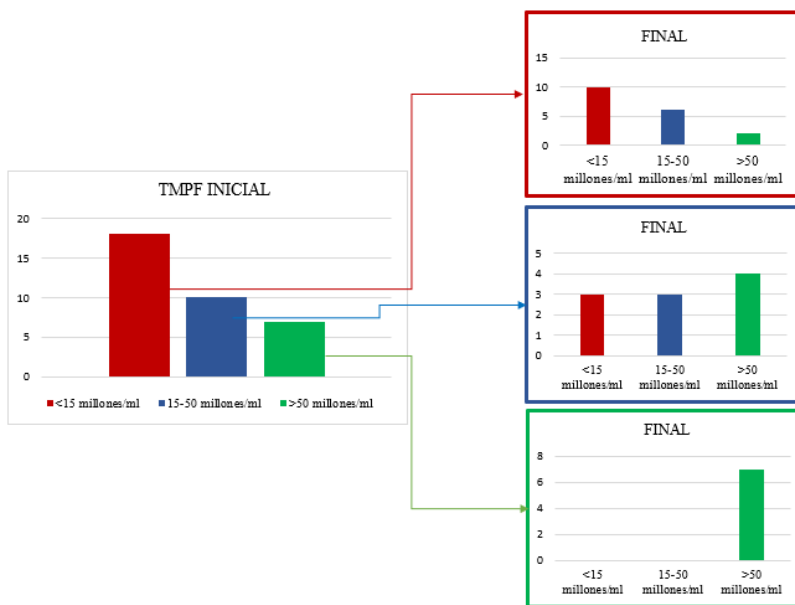


Figura 4: Distribución inicial y final de los seminogramas según la variable “Total de espermatozoides móviles progresivos en fresco”.

6. DISCUSIÓN

En este estudio se valoraron de manera conjunta el efecto del consejo de modificación de estilo de vida junto a la toma de tratamiento antioxidante vía oral, que es lo que se realiza en la actualidad en la práctica clínica en las consultas de esterilidad del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda.

6.1 Seminogramas normales vs patológicos

El cambio de estilo de vida y el tratamiento con antioxidantes, demostró un aumento del porcentaje de seminogramas normales que no llegó a ser estadísticamente significativo (de 0% a 14,3%, p= 0,06). A pesar de ello,

6.3 Seminogramas aptos y no aptos para inseminación

Como se ha mencionado, algunos de los varones que comenzaron el estudio lo finalizaron con un seminograma de características normales según los parámetros de la OMS. No obstante, la mayoría de los pacientes, e incluso algunos de los incluidos en este mencionado grupo no

lograrían un embarazo espontáneo. En la actualidad, las técnicas de reproducción asistida (TRA) acaban siendo el único tratamiento posible en muchos casos de infertilidad. Existen dos tipos de técnicas: inseminación artificial (IAH) y fecundación in vitro (FIV). En los casos en que el problema de infertilidad es únicamente por un factor masculino, se opta por una u otra técnica según las características del semen. En este estudio se objetivaron diferencias significativas entre el porcentaje de seminogramas aptos para inseminación antes y después del tratamiento (Tabla 2). Esto tiene gran importancia a nivel de la práctica clínica, ya que implica que estos varones son rescatados para inseminación artificial homóloga. Esta técnica ofrece ventajas respecto a su alternativa, la fecundación in vitro. Se trata de una técnica menos invasiva para la madre y además implica menor manipulación de los gametos. Al no precisar la extracción de ovocitos de la madre mediante aspiración folicular transvaginal ecoguiada (AFTE) bajo anestesia, se evitan los riesgos propios de la punción (riesgo aumentado de infección, punción accidental de otros órganos), así como las complicaciones derivadas de la anestesia. Así mismo, como no requiere anestesia y puede realizarse en la propia consulta ginecológica, las listas de espera en el entorno de la Seguridad Social son menores.

Por otro lado, en este estudio no se observaron efectos adversos durante el tratamiento. No obstante, esto puede deberse a un tiempo demasiado corto de tratamiento y seguimiento ya que, según una revisión de la Cochrane la toma de tratamiento antioxidante sí aumenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (Smits, 2019).

Otro de los aspectos a resaltar, es que ninguno de los varones que al principio del estudio presentaban un TMPF > 50 millones/ml empeoró tras el tratamiento. Podríamos pensar así, que la modificación del estilo de vida y el tratamiento con antioxidantes orales producen pocos efectos dañinos sobre el semen. En este trabajo se observó que en sólo 3 varones (8,57% del total) el total de espermatozoides móviles progresivos en fresco empeoró tras el tratamiento. Analizando las características de estos pacientes, apreciamos que dos de ellos no tienen hábitos tóxicos relevantes; sin embargo, el tercero es un gran fumador (>10 cigarrillos/día). El empeoramiento del seminograma podría estar en relación con falta de abstinencia tabáquica en el último caso, y con falta de adherencia al tratamiento antioxidante en los otros dos.

Sin embargo, estos datos post-tratamiento no fueron recogidos. Se asumió que los varones modificaron a mejor su estilo de vida según los consejos médicos y siguieron el tratamiento antioxidante según la pauta. Apreciamos así una de las limitaciones del estudio. Recoger las variables sobre estilo de vida no sólo al inicio sino también al final del estudio permitiría realizar una investigación

más precisa. Otra de las limitaciones es la falta de potencia estadística del estudio debido a un tamaño muestral relativamente bajo. El hecho de que solo se encontraran diferencias significativas en el porcentaje de espermatozoides no móviles y no en el resto de los parámetros podría explicarse por esta razón. Por otro lado, la falta de aleatorización y la no homogeneidad entre el tratamiento antioxidante que reciben los pacientes, así como en el tiempo de tratamiento, supone otra de las debilidades del estudio. Además, en este trabajo no se recogió la variable “recién nacido vivo” que al fin y al cabo es lo más importante desde la perspectiva de la pareja con dificultades para la concepción.

No obstante, pese a todo, la relevancia de este estudio radica en que, como se ha mencionado, actualmente en la práctica clínica se ofrece tratamiento antioxidante vía oral a algunos varones infértiles, aunque existe poca evidencia bibliográfica sobre el tema. Por ello la realización de investigaciones en esta línea es importante para los profesionales clínicos que lidian a diario con el problema de la infertilidad masculina.

Este trabajo es un estudio preliminar que abre la puerta al planteamiento de otros más complejos. Son necesarios por tanto estudios más amplios y aleatorizados que aclaren la efectividad de los antioxidantes y el tiempo óptimo de tratamiento. Sería interesante que los nuevos estudios contemplen el embarazo y los recién nacidos vivos como una variable resultado en sus diseños.

7. CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la modificación del estilo de vida junto al tratamiento con antioxidantes vía oral (selenio, zinc y coenzima Q) puede mejorar la calidad del semen y aumentar el porcentaje de seminogramas aptos para inseminación, sin provocar efectos adversos. Sin embargo, dadas las características y dimensión de este trabajo, son necesarios estudios más amplios y aleatorizados que confirmen estos hallazgos y que estudien si esta intervención modifica finalmente la tasa de embarazos y el número de recién nacidos vivos.

8. ABREVIATURAS

ROS: especies reactivas de oxígeno SOD: superóxido dimutasa

GPX: glutatión peroxidasa

OMS: Organización Mundial de la Salud IMC: índice de masa corporal

PR: porcentaje de motilidad progresiva (%)

TMPF: total de espermatozoides móviles progresivos en fresco

REM: recuperación de espermatozoides móviles RIQ: rango intercuartílico

TRA: terapias de reproducción asistida

IAH: inseminación artificial homóloga
 FIV: fecundación in vitro
 AFTE: aspiración folicular transvaginal ecoguiada

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Renee Chyatte M. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:37
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):660-680
3. Canepa P, Dal Lago A, De Leo C, Gallo M, Rizzo C, Licata E, et al. Combined treatment with myoinositol, alpha-lipoic acid, folic acid and vitamins significantly improves sperm parameters of subfertile men: a multi-centric study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(20):7078-7085
4. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010 May-Jun;16(3):231-245
5. Ebisch I, Thomas C, Peters W, Braat D, Steegers-Theunissen R. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 163-174
6. Garrido, N. (2018). Esterilidad masculina: Valoración del semen. Curso online IVI Global Education: Reproducción Asistida Avanzada.
7. Ilacqua A, Izzo G, Emere G, P, Baldari C, Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16: 115
8. Isiah H. 2019. Effect of advanced paternal age on fertility and pregnancy. UpToDate. [En línea] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/effect-of-advanced-paternal-age-on-fertility-and-pregnancy>
9. Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assis Reprod Gen* 2013; 30: 1147-1156
10. Martinez GM, Daniels K, Febo-Vazquez I. Fertility of Men and Women Aged 15-44 in the United States: National Survey of Family Growth, 2011-2015. *Natl Health Stat Report.* 2018;(113):1-17
11. Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2011;34:224-8
12. Nassan F, Chavarro J, Tanrikut C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? *Fertil Steril.* 2018;110(4):570-577
13. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(1):38-47
14. Rosety MÁ, Díaz AJ, Rosety JM, Pery MT, Brenes-Martín F, Bernardi M, et al. Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutr Hosp.* 2017;34(3):603-607
15. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016;14(4):231-40
16. Sansone A, Sansone M, Vaamonde D, Sgrò P, Salzano C, Romanelli F, et al. Sport, doping and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16:114
17. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril.* 2002;77(5):873-882
18. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis
19. examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur. Urol.* 2016;70:635-645
20. Smits R, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 14 doi:10.1002/14651858.CD007411.pub4
21. Tremellen, K. Oxidative stress and male infertility: a clinical perspective. *Hum Reprod Update.* 2008;4(3):243-258
22. Yavuz Y, Mollaoglu H, Yurumez Y, Uçok K, Duran L, Tunay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *Eur Rev Med and Pharmacol Sci* 2013;17(1):28-33
23. Zegers-Hochschild, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520-1524

VULVOVAGINITIS SINTOMÁTICA



Lactobacillus rhamnosus
TOM 22.8
CEPA EXCLUSIVA

Muy cómodo
para la paciente

¡1 cápsula al día
durante 10 días!



CANDILACTOM®
El probiótico
de RÁPIDA ACCIÓN
y LARGA DURACIÓN¹

Artículo Original

Resultados de los ciclos de fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides en pacientes con presunción de alta respuesta ovárica (niveles de hormona antimülleriana mayores o iguales a 3 ng/ml)

Results of in vitro fertilization cycles with intracytoplasmic sperm injection in patients with presumed high ovarian response (anti-Müllerian hormone levels greater than or equal to 3 ng/ml)

Martín Luengo F, Armijo Suárez O

Hospital Universitario La Paz

RESUMEN

Introducción: la respuesta ovárica a un ciclo de fecundación in vitro (FIV) con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) bajo protocolo de estimulación ovárica es variable en función de las características de la paciente y el tipo de protocolo. En estos protocolos, es posible predecir una alta respuesta ovárica según los niveles de hormona antimülleriana (HAM). Una alta respuesta ovárica condiciona alteraciones a nivel endometrial y ovocitario que pueden afectar a los resultados de estos ciclos.

Objetivos: determinar si existen diferencias entre los resultados de ciclos de FIV-ICSI en pacientes con presunción de alta respuesta y el grupo control.

Material y métodos: estudio retrospectivo observacional que analizó 667 ciclos realizados en el

Hospital Universitario La Paz (HULP) entre 2017 y 2018, en pacientes con niveles de HAM ≥ 3 ng/ml (presunción de alta respuesta) y su grupo control (HAM: 1.1-2.99 ng/ml). Se evaluaron como variables principales la tasa de embarazo, aborto y recién nacido vivo (RNV).

Resultados: no se encontraron diferencias significativas en las variables principales en los diferentes subgrupos de HAM. Sin embargo, se observó una asociación lineal positiva de RNV con los niveles de HAM. Asimismo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre niveles crecientes de HAM y número de embriones totales, embriones vitrificados y embriones de buena y mala calidad.

Conclusión: las pacientes con presunción de alta respuesta no obtienen peores resultados en las variables principales en los ciclos de FIV-ICSI con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) respecto al grupo control.

Palabras clave: hormona antimülleriana, altas respondedoras, fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: ovarian response during in vitro fertilization with intra-cytoplasmic sperm injection

CORRESPONDENCIA:

Fátima Martín Luengo
Hospital Universitario La Paz

(IVF/ICSI) after ovarian stimulation is highly variable depending on the type of patient and protocol that is followed. High responder patients can be predicted by measuring levels of anti-Müllerian hormone (AMH). These patients develop endometrial and oocyte changes that might affect the results of the treatment.

Objectives: to analyze the differences between the results of IVF/ICSI therapy in patients at risk of high ovarian response and the control group.

Material and methods: retrospective observational study that compared 667 cycles performed at Hospital Universitario La Paz (HULP) during 2017 and 2018, in patients at risk of high ovarian response (AMH levels ≥ 3 ng/ml) and the control group (AMH: 1.1- 2.99 ng/ml). Our main outcomes were: pregnancy, abortion and live birth rates (LBR).

Results: there were no statistically significant differences in our main outcomes between our study groups. However, a positive linear association between LBR and the levels of AMH was observed. Also, statistically significant relation was found between increasing levels of AMH and the number of total embryos, vitrified embryos and good and poor quality embryos.

Conclusion: patients at risk of high ovarian response have no differences in our main outcomes in the results of IVF/ICSI with antagonist gonadotropin releasing hormone (GnRH) protocol than the control group.

Key words: anti-Müllerian hormone, high responders, in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Las técnicas de fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-ICSI) son, en la actualidad, uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la esterilidad. Inicialmente, estas técnicas se realizaban sin control de la estimulación ovárica, pero hoy en día tenemos al alcance numerosos protocolos de control de estimulación con los que se obtienen mejores resultados (Mascarenhas, 2017).

Estos protocolos generan un estímulo gonadotrópico exógeno que desencadena una respuesta ovárica. Se define respuesta ovárica como la capacidad para el desarrollo folicular y la producción hormonal que tiene lugar en los ovarios tras dicho estímulo (Carrera, 2013).

La variabilidad en la respuesta se ha relacionado con

el tipo de protocolo, la clase y dosis de gonadotropinas y el perfil de la paciente. En base al tipo de respuesta ovárica, se clasifican las pacientes en tres grupos: normo-respondedoras, bajas respondedoras y altas respondedoras, siendo este último grupo el objeto de nuestro trabajo (Drakopoulos, 2016).

Desde las primeras descripciones de las pacientes altas respondedoras, no ha existido un claro consenso en cuanto a su definición o posibles criterios diagnósticos. En contraposición, la definición de las pacientes bajas respondedoras se encuentra establecida desde el año 2010 por los criterios de Bologna (Mascarenhas, 2017).

Sin embargo, una revisión realizada en el año 2015 ha sentado las bases del diagnóstico de estas pacientes, enfatizando la diferencia entre sus criterios diagnósticos y sus factores de riesgo. Entre los factores de riesgo se encuentran: edad < 40 años, niveles de hormona antimülleriana (HAM) $> 2.94-3.5$ ng/ml, diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP) y recuento folicular antral (RFA) $> 12-16$. Para la definición de una paciente alta respondedora se contempla el número de ovocitos obtenidos ($> 15-20$), picos de estradiol $> 2500-4000$ pg/ml y > 13 folículos de > 11 mm el día de la inducción a la ovulación (Gat, 2015).

Un modelo predictivo de comparación entre diferentes marcadores demostró que los niveles de HAM y el RFA constituyen los parámetros más fiables para la predicción de alta respuesta ovárica, obteniendo con un valor de HAM > 3.36 ng/ml, un 90% de sensibilidad y un 81% de especificidad, y con un RFA > 14 , una sensibilidad del 82% y una especificidad del 89% (Mascarenhas, 2017).

Hasta ahora, las definiciones se habían encaminado a identificar a las pacientes con mayor riesgo de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), por ser la complicación más grave de las pacientes altas respondedoras. El SHO se produce por el uso de gonadotropina coriónica humana (hCG) como desencadenante o trigger de la ovulación. Entre sus factores de riesgo se encuentran también los niveles de HAM y el RFA, además de otros como historia previa de hiperrespuesta a las gonadotropinas o SOP (Humaidan, 2016).

La HAM es una hormona secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales y preantrales de pequeño tamaño. Existe una relación lineal positiva entre los niveles de HAM y el número de ovocitos que se va a reclutar tras la estimulación ovárica (Dewailly, 2014). Por este motivo, la HAM es un buen predictor del posible desarrollo de hiperrespuesta ovárica. También debemos tener en cuenta que la HAM es uno de los primeros marcadores de reserva ovárica que descienden en la vida de la mujer, ocurriendo a partir de los 21 años según la

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO, 2017).

Una respuesta ovárica excesiva se ha asociado con una disminución de la probabilidad de embarazo (menores tasas de implantación y de gestación) y unos peores resultados perinatales. Esto puede estar en relación con una peor calidad de los ovocitos o con una alteración de la receptividad endometrial (Carrera, 2013). Estas alteraciones se pueden vincular, entre otros muchos factores, con los niveles suprafisiológicos de estradiol y progesterona propios de una paciente alta respondedora sometida a un ciclo de estimulación ovárica convencional (Patria, 2014). Sin embargo, todavía existen pocos datos sobre el alcance y los mecanismos de este fenómeno (Mascarenhas, 2017).

Para evitar dichas complicaciones, una de las estrategias más empleadas actualmente consiste en la vitrificación de embriones con el objetivo de transferirlos cuando las condiciones sean óptimas. En este caso, una transferencia tardía en estado de blastocisto presenta mejores resultados al poder seleccionar los embriones mejor desarrollados (Patria, 2014).

Por otra parte, se ha estandarizado el uso de protocolos de estimulación con antagonistas de GnRH (en lugar de los convencionales con agonistas de GnRH) para las pacientes con riesgo de alta respuesta ovárica. Estos protocolos resultan beneficiosos debido a la menor duración de la estimulación ovárica. Como desencadenante de la ovulación en estas pacientes se usan agonistas de GnRH en lugar de hCG, disminuyendo así el riesgo de SHO. Sin embargo, este protocolo tiene la desventaja de necesitar un soporte adicional durante la fase lútea, que se solventa con la vitrificación de embriones y su posterior transferencia (Mascarenhas, 2017).

A todo lo anterior se suma el hecho de que a menudo en estas pacientes se recupera un porcentaje elevado de ovocitos inmaduros. Esto es más frecuente en aquellas pacientes diagnosticadas de SOP, patología que no es objeto de estudio de este trabajo, pero que constituye una población importante dentro de las pacientes altas respondedoras (Carrera, 2013).

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Se esperan obtener unos peores resultados en los ciclos de FIV-ICSI de las pacientes con presunción de alta respuesta en comparación con las pacientes del grupo control, debido a los cambios endocrinológicos que parecen producirse en las primeras tras un ciclo de estimulación ovárica.

Con esto, el objetivo principal de nuestro estudio es

analizar los resultados de los ciclos de FIV-ICSI en el grupo de pacientes con presunción de alta respuesta y determinar si existen diferencias entre sus resultados y los del grupo de pacientes control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Aspectos éticos

Este estudio se ajustó a las normas éticas de investigación y a la legislación vigente. Fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del HULP (Madrid, España). Al tratarse de un estudio retrospectivo no fue necesaria la obtención del Consentimiento Informado de las pacientes. Para la elaboración de la base de datos empleamos datos anonimizados de los informes revisados.

Pacientes

Nuestro trabajo consistió en un estudio observacional retrospectivo, realizado entre mayo de 2018 y mayo de 2019 en el HULP. Se usaron los datos de los ciclos de FIV-ICSI realizados en este mismo hospital durante los años 2017 y 2018. Se recogieron los datos correspondientes a un total de 912 ciclos de FIV-ICSI, entendiéndose por ciclo el comienzo del proceso de FIV-ICSI mediante estimulación ovárica y punción folicular, sin tener en cuenta la transferencia posterior de embriones.

Se incluyeron tanto a pacientes cuyos embriones fueron transferidos en fresco como a aquellas cuyos embriones fueron vitrificados y transferidos posteriormente.

De los 912 ciclos, se excluyeron los 223 correspondientes a las pacientes con HAM <1.1 ng/ml, para que las posibles bajas respondedoras no distorsionaran los resultados. Se excluyeron, a su vez, 22 ciclos cuyos datos de HAM no se encontraban en la base de datos. De los 667 ciclos restantes, 259 fueron ciclos de pacientes con presunción de alta respuesta (niveles de HAM ≥ 3 ng/ml) y 408 los correspondientes a las pacientes del grupo control (pacientes consideradas normo-respondedoras, con niveles de HAM entre 1.1 y 2.99 ng/ml).

En las pacientes con presunción de alta respuesta se aplicó el protocolo de estimulación ovárica con antagonistas de GnRH y, posteriormente, análogos de GnRH para el trigger ovulatorio. En los casos en los que se presumía alta respuesta, pero el número de folículos esperados era bajo, se empleó la hCG para el trigger ovulatorio por presentar menor riesgo de SHO.

Se emplearon “ciclos” como unidad de estudio y no “pacientes” debido a que hubo pacientes sometidas a más de un ciclo.

Dentro del grupo con HAM ≥ 3 ng/ml, se elaboraron 3 subgrupos:

- 3- 4.99 ng/ml.
- 5- 9.99 ng/ml.
- ≥ 10 ng/ml.

Variables de estudio

Las variables principales evaluadas en cada subgrupo fueron la tasa de embarazo, de aborto y de RNV.

Se consideró como “embarazo” aquellas pacientes con niveles crecientes de hCG tras la transferencia de embriones y, como “no embarazo”, aquellas con niveles de hCG negativos o aquellas que no habían sido sometidas a la transferencia de embriones en el momento de la recogida de datos.

Como “aborto” se consideró aquellas pacientes en las que, tras confirmación de embarazo, se registró un descenso de hCG hasta niveles de 0 antes de la semana 22 de gestación y, como “no aborto”, aquellas en las que, tras embarazo confirmado, se registró el nacimiento o seguían embarazadas en el momento de la recogida de datos.

Se consideró “RNV” cada uno de los nacimientos registrados (se registraron los gemelares como un único nacimiento) y aquellas pacientes con embarazo en curso y, como “no RNV”, se incluyeron el resto de los ciclos.

Por otra parte, se evaluaron como variables secundarias: la edad (agrupada en <35, 35-38 y >38 años), la presencia de embriones vitrificados, el número de ciclo actual (agrupado en 1o, 2o y 3o o más), el número de embriones totales, el número de embriones de buena y mala calidad, el porcentaje de embriones de mala calidad, el porcentaje de ovocitos inmaduros y la variación porcentual de ovocitos.

Se calculó la variación porcentual de ovocitos mediante la diferencia de ovocitos esperados y obtenidos, excluyendo a aquellas pacientes cuyo número de ovocitos esperados fuera igual a 0.

Como “embriones vitrificados” se contaron aquellos ciclos en los que se habían obtenido uno o más embriones vitrificados.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (IBM Corp. Lanzamiento 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Se realizó un análisis descriptivo y se

calcularon las frecuencias de las variables cualitativas y la media, desviación típica y rango en las cuantitativas.

Para la comparación de variables cualitativas fue empleada la prueba de χ^2 de Pearson. Para las variables cuantitativas se realizó el análisis de la normalidad en subgrupos con el test de Kolmogorov-Smirnov (en caso de $n < 30$, fue calculado con el test de Shapiro-Wilk). En la comparación de variables cuantitativas no paramétricas de más de dos grupos, se usó la prueba de Kruskal- Wallis. Las variables cuantitativas quedaron representadas mediante diagramas de cajas.

Se consideró estadísticamente significativo un valor bilateral de $p < 0.05$.

RESULTADOS

De los 259 ciclos de FIV-ICSI analizados con niveles de HAM ≥ 3 ng/ml, 159 (61.4%) correspondían al rango de [3, 5) ng/ml, 82 (31.7%) al rango de [5, 10) ng/ml y 18 (6.9%) correspondían a niveles ≥ 10 ng/ml.

En la variable edad, se obtuvo una media de 35.2 años (rango de 24-41) en el grupo control, de 35.3 años (rango de 24-41) en el grupo con HAM [3, 5) ng/ml, de 34.3 años (rango de 26-41) en el grupo con HAM [5, 10) ng/ml y de 35.2 años (rango de 24-41) en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad en función de los niveles de HAM ($p=0.098$).

En los grupos control y con HAM [3, 5) ng/ml, del 42.8 al 48% de las pacientes se encontraban entre los 35

		Edad			Total	
		< 35	35- 38	>38		
HAM	Control	Recuento	153	196	59	408
		% dentro de HAM	37.5%	48%	14.5%	100%
		% dentro de edad	58%	66%	55.7%	61.2%
	[3, 5)	Recuento	60	68	31	159
		% dentro de HAM	37.7%	42.8%	19.5%	100%
		% dentro de edad	22.7%	22.9%	29.2%	23.8%
	[5, 10)	Recuento	43	27	12	82
		% dentro de HAM	52.4%	32.9%	14.6%	100%
		% dentro de edad	16.3%	9.1%	11.3%	12.3%
	>10	Recuento	8	6	4	18
		% dentro de HAM	44.4%	33.3%	22.2%	100%
		% dentro de edad	3%	2%	3.8%	2.7%
Total	Recuento	264	297	106	667	
	% dentro de HAM	39.6%	44.5%	15.9%	100%	
	% dentro de edad	100%	100%	100%	100%	

Tabla 1. Distribución de la edad agrupada en los subgrupos de hormona antimülleriana. HAM, hormona antimülleriana.

y 38 años, mientras que en los grupos con HAM [5, 10] y ≥ 10 ng/ml, entre el 44.4 y el 52.4% de las pacientes se encontraban en el rango de <35 años (Tabla 1).

VARIABLES PRINCIPALES

Los resultados de las variables principales se recogen en la Tabla 2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

Para esta variable, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.000$). Se observa que, a mayor nivel de HAM, un mayor porcentaje de pacientes presentaron uno o más embriones vitrificados respecto al subgrupo previo, y de la misma forma, cuanto mayor nivel de HAM, tanto mayor es la media de número de embriones vitrificados (Figura 1).

Asimismo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para el número de embriones totales obtenidos y el número de embriones de buena y mala calidad ($p=0.000$ en los tres casos).

En estas tres variables se analizaron un total de 590 ciclos. En el grupo control se registraron 375 ciclos, 132 en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml, 68 en el grupo con HAM [5,10] ng/ml y 15 ciclos con niveles de HAM ≥ 10 ng/ml.

La media obtenida de número de embriones totales fue de 4.13 (rango de 0-15) en el grupo control, 6 (rango de 0-24) en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml, 6.93 (rango de 0-18) en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml y 8.40 (rango de 2-30) en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml. En la representación mediante diagramas de cajas (Figura 2), se observan las mayores diferencias entre el grupo control y aquellos ciclos en los que el nivel de HAM es ≥ 10 ng/ml.

En la distribución del número de embriones de buena calidad, representada arriba mediante la Figura 3, se obtuvo una media de 1.27 (rango de 0-10) en el grupo control, de 1.88 (rango de 0-17) en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml, de 2.41 (rango de 0-14) en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml y de 3 (rango de 0-14) en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml.

En cuanto al número de embriones de mala calidad, se calculó una media de 2.86 (rango de 0-13) en el grupo control, de 4.12 (rango de 0-12) en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml, de 4.51 (rango de 0-15) en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml y de 5.40 (rango de 1-16) en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml. Esta distribución se representa mediante diagrama de cajas en la Figura 4.

HAM	Control	Recuento	Embarazo			Aborto			RNV		
			No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total
	[1.1, 3]	(% dentro de HAM)	263 (64.5%)	145 (35.5%)	408 (100%)	94 (65.7%)	49 (34.3%)	143 (100%)	312 (76.5%)	96 (23.5%)	408 (100%)
		% dentro de variable en columna	63.1%	58%	61.2%	57.3%	61.3%	58.6%	62.9%	56.1%	61.2%
	[3, 5]	Recuento	102	57	159	39	15	54	117	42	159
		(% dentro de HAM)	(64.2%)	(35.8%)	(100%)	(72.2%)	(27.8%)	(100%)	(73.6%)	(26.4%)	(100%)
		% dentro de variable en columna	24.5%	22.8%	23.8%	23.8%	18.8%	22.1%	23.6%	24.6%	23.8%
	[5, 10]	Recuento	42	40	82	25	14	39	56	26	82
		(% dentro de HAM)	(51.2%)	(48.8%)	(100%)	(64.1%)	(35.9%)	(100%)	(68.3%)	(31.7%)	(100%)
		% dentro de variable en columna	10.1%	16%	12.3%	15.2%	17.5%	16%	11.3%	15.2%	12.3%
	>10	Recuento	10	8	18	6	2	8	11	7	18
		(% dentro de HAM)	(55.6%)	(44.4%)	(100%)	(75%)	(25%)	(100%)	(61.1%)	(38.9%)	(100%)
		% dentro de variable en columna	2.4%	3.2%	2.7%	3.7%	2.5%	3.3%	2.2%	4.1%	2.7%
Total		Recuento	417	250	667	164	80	244	496	171	667
		(% dentro de HAM)	(62.5%)	(37.5%)	(100%)	(67.2%)	(32.8%)	(100%)	(74.4%)	(25.6%)	(100%)
		% dentro de variable en columna	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P (chi cuadrado Pearson)			0.128			0.765			0.236		

Tabla 2. Comparación de las variables principales en función del subgrupo de hormona antimülleriana.
HAM, hormona antimülleriana.

A pesar de no encontrar diferencias significativas, se observó que a mayor nivel de HAM, mayor porcentaje de RNV respecto al subgrupo previo (Tabla 2). De la misma manera, en la variable embarazo, se registró un mayor porcentaje de embarazos a medida que aumentaban los niveles de HAM, no reproduciéndose esta tendencia para el subgrupo con HAM ≥ 10 ng/ml.

VARIABLES SECUNDARIAS

Se recoge en la Tabla 3 la distribución de frecuencias en cuanto a presencia o no de embriones vitrificados en los diferentes subgrupos de HAM.

HAM	Control [1,1, 3]	Recuento	Embriones vitrificados		Total
			No	Sí	
HAM	Control [1,1, 3]	Recuento	189	183	372
		% dentro de HAM	50.8%	49.2%	100%
		% dentro de embriones vitrificados	73%	56.1%	63.6%
	[3, 5]	Recuento	47	82	129
		% dentro de HAM	36.4%	63.6%	100%
		% dentro de embriones vitrificados	18.1%	25.2%	22.1%
	[5, 10]	Recuento	19	50	69
		% dentro de HAM	27.5%	72.5%	100%
		% dentro de embriones vitrificados	7.3%	15.3%	11.8%
	>10	Recuento	4	11	15
		% dentro de HAM	26.7%	73.3%	100%
		% dentro de embriones vitrificados	1.5%	3.4%	2.6%
Total	Recuento	259	326	585	
	% dentro de HAM	44.3%	55.7%	100%	
	% dentro de embriones vitrificados	100%	100%	100%	

Tabla 3. Distribución de embriones vitrificados en los subgrupos de hormona antimülleriana. HAM, hormona antimülleriana.

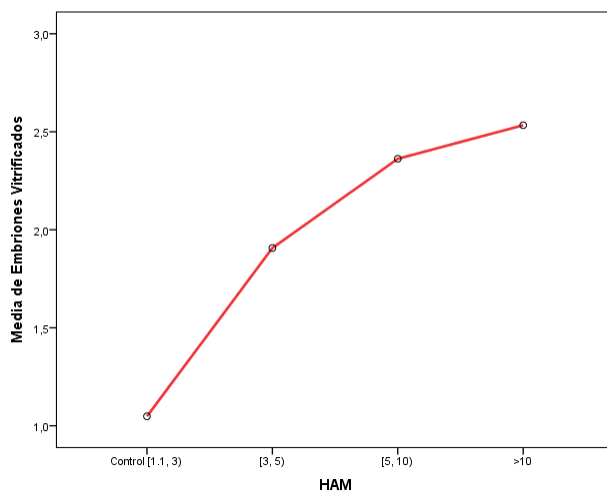


Figura 1. Representación gráfica de la media del número de embriones vitrificados en función del subgrupo de hormona antimülleriana. HAM, hormona antimülleriana.

Al igual que el número de embriones totales, en las figuras 3 y 4 se observan las mayores diferencias entre el grupo control y el grupo con nivel de HAM ≥ 10 ng/ml.

Mediante las variables anteriores se calculó el porcentaje de embriones de mala calidad (en aquellos casos en los que el número de embriones totales fuese mayor a 0). En el grupo control se obtuvo un porcentaje

medio de 63.7% (rango de 0-100), en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml fue de 63.6% (rango de 0-100), de 67.7% (rango de 0-100) en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml y de 65.6% (rango de 17-100) en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.555$).

En cuanto al porcentaje de ovocitos inmaduros (calculado cuando el número de folículos obtenidos fue mayor de 0, con una $n=598$) se obtuvo, en el grupo control ($n=380$), una media de 15.5% (rango de 0-100); en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml ($n=134$), de 15.3% (rango 0-100); en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml ($n=69$), de 13.3% (rango de 0-58); y en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml ($n=15$), de 12.4% (rango de 0-27). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.855$).

Respecto a la variación porcentual de ovocitos (calculada cuando el número de folículos esperados era mayor de 0, $n=415$), en el grupo control ($n=281$) se obtuvo un porcentaje medio de 33.3% (rango de 0-100). En el grupo con HAM [3, 5] ng/ml ($n=87$) fue de 28.5% (rango de 0-100); en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml ($n=39$), de 33.8% (rango de 0-80) y en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml ($n=8$), de 32.1% (rango de 14.3-70). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.492$).

Por último, se analizó el número de ciclo actual en el que se encontraban las pacientes respecto al subgrupo de HAM y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.631$). En el grupo control ($n=379$), 199 ciclos (52.5%) se encontraban en el ciclo 1o, 110 (29%) en el 2o y 70 (18.5%) en el 3o o más; en el grupo con HAM [3, 5] ng/ml ($n=134$), se encontraron 79 ciclos (59%) en el ciclo 1o, 36 (26.9%) en el 2o y 19 (14.2%) en el 3o o más; en el grupo con HAM [5, 10] ng/ml ($n=68$), 34 (50%) correspondían al ciclo 1o, 24 (35.3%) al ciclo 2o y 10 (14.7%) al ciclo 3o o más y en el grupo con HAM ≥ 10 ng/ml ($n=15$), se encontraron 7 ciclos (46.7%) en el ciclo 1o, 4 (26.7%) en el 2o y 4 (26.7%) en el 3o o más.

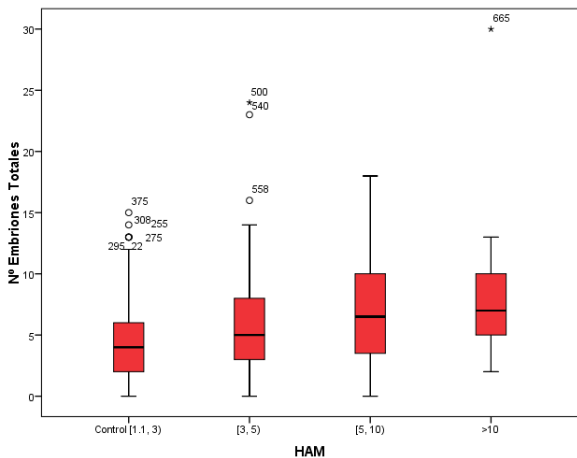


Figura 2. Representación gráfica mediante diagrama de cajas de la distribución del número de embriones totales en función del subgrupo de hormona antimülleriana. La parte inferior y superior de la caja representan el percentil 25 y 75. La línea dentro de la caja representa la mediana. Los bigotes corresponden al valor máximo y mínimo no atípico. HAM, hormona antimülleriana.

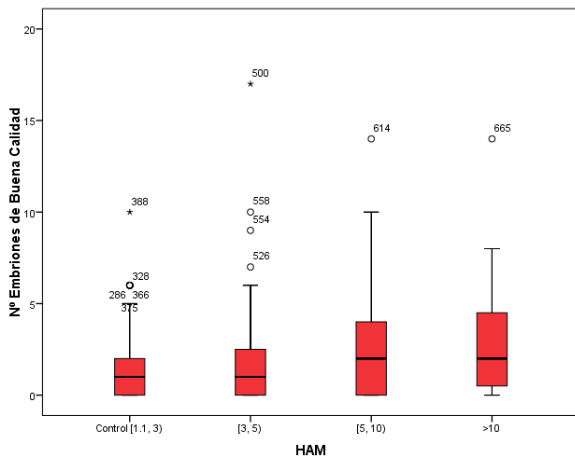


Figura 3. Representación gráfica mediante diagrama de cajas de la distribución del número de embriones de buena calidad en función del subgrupo de hormona antimülleriana. La parte inferior y superior de la caja representan el percentil 25 y 75. La línea dentro de la caja representa la mediana. Los bigotes corresponden al valor máximo y mínimo no atípico. HAM, hormona antimülleriana.

DISCUSIÓN

Las pacientes con alta respuesta ovárica a los ciclos de FIV-ICSI continúan siendo objeto de controversia a la hora de su clasificación. En este trabajo nos hemos guiado por uno de sus principales factores de riesgo, niveles de HAM ≥ 3 ng/ml, para esclarecer si sus resultados de FIV-ICSI son peores que los de las pacientes de nuestro grupo control, con valores de HAM de 1.1 a 2.99 ng/ml.

En nuestro trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la variable edad con los subgrupos de HAM. Sin embargo, el hecho de que los niveles de HAM desciendan con la edad de las pacientes, supone una limitación a la hora de establecer una relación clara entre valores elevados

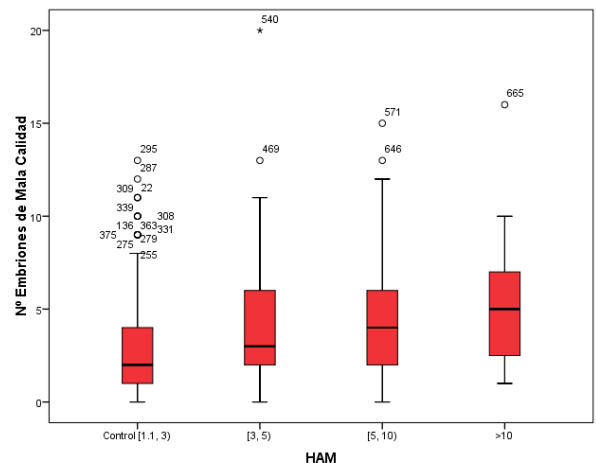


Figura 4. Representación gráfica mediante diagrama de cajas de la distribución del número de embriones de mala calidad en función del subgrupo de hormona antimülleriana. La parte inferior y superior de la caja representan el percentil 25 y 75. La línea dentro de la caja representa la mediana. Los bigotes corresponden al valor máximo y mínimo no atípico. HAM, hormona antimülleriana.

de HAM como factor de riesgo de alta respuesta, y los diferentes rangos de edad. Esto podría relacionarse con los datos observados en la Tabla 1, ya que aproximadamente la mitad de las pacientes del grupo control y del grupo con HAM [3, 5) ng/ml se encuentran en rango de edad de entre 35 y 38 años, mientras que en los grupos con HAM [5, 10) y ≥ 10 ng/ml, ese mismo porcentaje de pacientes se encuentra en el rango de <35 años.

La fiabilidad de la HAM como marcador de reserva ovárica es manifiesta en la literatura de los últimos años. Hay estudios que describen su utilidad a la hora de predecir la tasa de RNV en los ciclos de FIV-ICSI, encontrándose una asociación positiva entre ambas variables (Brodin, 2015). En nuestro trabajo, a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas en la prueba de χ^2 de Pearson, se observa un incremento en el porcentaje de RNV según aumentan los niveles de HAM respecto al subgrupo previo (Tabla 2). Sin embargo, la literatura existente advierte que, aunque su capacidad de predicción es reseñable, no debe ser sobreestimada (Stamatina, 2014).

Hasta el momento no se ha descrito la asociación de ningún marcador ovárico con la predicción de tasa de embarazo (Selcuk, 2018). Aunque tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para la variable embarazo en nuestro estudio, se observa un incremento del porcentaje de embarazo según aumentan los niveles de HAM respecto al subgrupo previo. Esta tendencia no se cumple para el subgrupo con HAM ≥ 10 ng/ml (Tabla 2). En este caso, se podría incrementar la potencia estadística repitiendo los tests con los datos

completos de gestación y nacimientos y, aumentando la n correspondiente a este último grupo.

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la variable aborto, estando en línea con lo descrito en estudios previos (Carrera, 2013).

En estas pacientes, la necesidad de ofrecer un ambiente propicio en el momento de la implantación hace que sea necesario, en muchos casos, la vitrificación de embriones para su posterior transferencia. Esto se ajusta a las diferencias estadísticamente significativas observadas en el número de embriones vitrificados en las pacientes altas respondedoras. No obstante, se han realizado estudios recientes que observan que, mediante la aplicación de protocolos específicos y con un adecuado mantenimiento de la fase lútea, no habría diferencias estadísticamente significativas para los resultados de las técnicas FIV-IVSI entre la transferencia de embriones en fresco versus criopreservados (Aflatoonian, 2018).

En cuanto a la distribución del número de ciclo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. No encontramos datos previos a favor o en contra de nuestros resultados. Se observa que, en todos los grupos analizados, incluyendo el grupo control, el 50% de los ciclos se realizaron como primer ciclo. Entendemos con esto, que es más frecuente que la paciente quede embarazada en un primer ciclo y que no necesite realizar más estimulaciones posteriores.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones totales obtenidos en relación con niveles crecientes de HAM. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos, en los que se demostró una asociación entre marcadores ováricos tales como la HAM y el número total de embriones (Selcuk, 2018). Las diferencias obtenidas en el número de embriones tanto de buena como de mala calidad podrían relacionarse con este hecho, debido a que el número de embriones totales es la suma de los dos anteriores.

En cambio, existe cierta discrepancia a la hora de establecer una relación entre los niveles de HAM y la calidad de los ovocitos o embriones obtenidos. La tendencia observada de aumento de la tasa de RNV respecto a los subgrupos de HAM se puede atribuir a una mayor disponibilidad de ovocitos y embriones, y no necesariamente a una mejor calidad de estos (Stamatina, 2014). Nuestros resultados siguen la misma línea de los estudios publicados al respecto, no encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto al porcentaje de embriones de mala calidad.

A pesar de que hay trabajos que asocian la inmadurez

ovocitaria a las pacientes con SOP (subgrupo de las pacientes altas respondedoras), otros estudios no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Esto se debe a que las pacientes con SOP conforman una población muy heterogénea y presentan numerosas comorbilidades como insulinoresistencia, hiperandrogenismo, obesidad, etc. (Carrera, 2013). En nuestro trabajo, al analizar la variable “porcentaje de ovocitos inmaduros” no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero no se llegó a analizar el subgrupo de pacientes con SOP de manera independiente, lo que puede haber interferido en los resultados.

Por último, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variación porcentual de ovocitos obtenidos. No hemos encontrado datos en la literatura en relación con este resultado. Pensamos que puede deberse a que en la práctica habitual no haya una discordancia relevante entre los ovocitos que se obtienen y los que se esperan obtener para los distintos grupos de pacientes. A pesar de no haber encontrado diferencias, serían interesantes nuevos estudios que abordasen este tema.

Entre las dificultades que hemos encontrado, destacamos la falta de homogeneidad clínica y de criterios diagnósticos de las pacientes altas respondedoras. En nuestro estudio hemos clasificado a las pacientes en base a uno de los principales factores de riesgo, la HAM, y no en base a un criterio diagnóstico per se. Tampoco se ha tenido en cuenta la variabilidad interindividual de las pacientes (factor masculino, uterino, endometrial y factores de riesgo maternos) a la hora de analizar los resultados de los ciclos de FIV-ICSI. En este sentido, son necesarios nuevos estudios que tengan en cuenta posibles factores de confusión para una mejor caracterización del grupo de altas respondedoras.

Por otra parte, la mayoría de los estudios publicados analizan los resultados de las pacientes en función de los diferentes protocolos de estimulación utilizados y, sobre todo, enfocándose en la prevención y manejo del SHO. Nuestro estudio presenta un diseño distinto a los estudios previos, lo que ha dificultado en algunos casos la comparación de nuestros resultados.

Finalmente, es importante tener en cuenta que, debido al avance científico en los protocolos de estimulación, las pacientes altas respondedoras ya no suponen el reto terapéutico que constituían anteriormente, equiparándose sus resultados, en la mayoría de los casos, a los de las pacientes normo-respondedoras sometidas a los ciclos convencionales.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de HAM y los resultados clínicos principales de un ciclo de FIV-ICSI: embarazo, aborto y recién nacido vivo.

De acuerdo con los resultados obtenidos y las diferencias entre estos y lo descrito en la literatura, podemos concluir que las pacientes altas respondedoras sometidas a ciclos de estimulación con antagonistas de GnRH no obtienen peores resultados respecto a las pacientes con niveles de HAM entre 1.1 y 2.99 ng/ml.

Recalamos, con esto, la importancia de individualizar los protocolos de estimulación ovárica en función de la presunción de respuesta de las pacientes.

Sin embargo, para las pacientes altas respondedoras todavía no existen criterios diagnósticos unificados que se apliquen en la práctica clínica. Esto, junto con el hecho de que conforman un grupo muy heterogéneo de pacientes, hacen necesarios nuevos estudios que permitan esclarecer sus particularidades y su diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aflatoonian, A., Mansoori-Torshizi, M., Farid Mojtahedi, M., Aflatoonian, B., Khalili, M.A., Amir-Arjmand, M.H., Soleimani, M., Aflatoonian, N., Oskouian, H., Tabibnejad, N. & Humaidan, P. (2018). "Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: A randomized, multi-center study". *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 16(1), pp. 9-18.
2. Brodin, T., Hadziosmanovic, N., Berglund, L., Olovsson, M. & Holte, J. (2015).
3. "Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live births after assisted reproduction". *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 94(10), pp. 1056-1063. doi: 10.1111/aogs.12710
4. Carrera Roig, M., Caballero Campo M., & De la Fuente Bitaine, L. (2013). "Estimulación ovárica para FIV-ICSI en los ciclos con presunción de alta respuesta". *Hospital Universitario 12 de Octubre*, Madrid.
5. Dewailly, D., Yding Andersen, C., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Griesinger, G., Kelsey, T.W., La Marca, A., Lambalk, C., Mason, H., Nelson, S.M., Visser, J.A., Wallace, W.H. & Anderson, R.A. (2014). "The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women". *Human Reproduction Update*, 20(3), pp. 370-385. doi: 10.1093/humupd/dmt062
6. Drakopoulos, P., Blockeel, C., Stoop, D., Camus, M., de Vos, M., Tournaye, H. & Polyzos, N.P. (2016). "Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?". *Human Reproduction*, 0(0), pp. 1-7. doi:10.1093/humrep/dev316
7. Gat, I., Shlush, E., Quach, K. & Librach, C.L. (2015). "The continuum of high ovarian response: a rational approach to the management of high responder patient subgroups". *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 61(6), pp. 336-344. doi: 10.3109/19396368.2015.1089607
8. Humaidan, P., Nelson, S.M., Devroey, P., Coddington, C.C., Schwartz, L.B., Gordon, K., Frattarelli, J.L., Tarlatzis, B.C., Fatemi, H.M., Lutjen, P. & Stegmann, B.J. (2016).
9. "Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials". *Human Reproduction*, 0(0), pp. 1- 8. doi:10.1093/humrep/dew149
10. Iliodromiti, S., Kelsey, T.W., Wu, O., Anderson, R.A., & Nelson, S.M. (2014). "The predictive accuracy of anti- Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literatura". *Human Reproduction Update*, 0(0), p. 1-11. doi: 10.1093/humupd/dmu003
11. Mascarenhas, M. & Balen, A.H. (2017). "The high responder: a review of pathophysiology and outcomes during IVF treatment". *Human Fertility*, 20(3), p. 155-167.
12. Patria, G., Privitera, L., Rabadán, S., Busso, C.E. & Remohí, J. (2014). "Estimulación ovárica en pacientes con una respuesta alta". In: *Inducción a la ovulación* (2a ed), p. 180-8.
13. Selcuk, S., Bilgic, B.E., Kilicci, C., Kucukbas, M., Cam, C., Kutlu, H.T. & Karateke, A. (2018). "Comparison of ovarian responsiveness tests with outcome of assisted reproductive technology - a retrospective análisis". *Archives of Medical Science: AMS*, 14(4), pp. 851-859.
14. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2017). "Estudio de la reserva funcional ovárica". *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 60(60), p. 388-97. Available from: <https://medes.com/publication/124310>.

Save
the date



29 de
septiembre de
2023

IV Jornadas en Salud Postreproductiva de la Mujer

Directora:
Dra. Carmen Pingarrón



**Universidad
Europea** MADRID



Hospital
quirónsalud
San José

Hotel Rafael Atocha • **Madrid**

Artículo Original

Resultados obstétricos y perinatales tras el uso de Test Genético Preimplantacional en la Comunidad de Madrid dentro del ámbito de la sanidad pública

Obstetric and perinatal results after the use of Preimplantation Genetic Test in the Community of Madrid within the field of public health

Rodríguez Gallardo LM, Hernández Rodríguez C, Valdera Simbrón CJ

Fundación Jiménez Díaz

ABSTRACT

Objetivos: Analizar los resultados obstétricos y perinatales tras el uso de Test Genético Preimplantacional (PGT) según si la indicación es por enfermedad monogénica o cromosómica. Secundariamente describir las características de los ciclos en ambos grupos y las características de la población atendida.

Diseño del estudio: Estudio analítico observacional retrospectivo.

Intervención: Recogida de información por medio de historias clínicas y encuesta telefónica.

Población: Mujeres sometidas a técnicas de PGT en la Fundación Jiménez Díaz financiadas por la seguridad social entre enero de 2008 y diciembre de 2017. Resultados: Han nacido un total de 76 niños de 64 embarazos tras 655 ciclos de PGT. Vemos mayor número de cesáreas en los embarazos gemelares con indicación monogénica (88,89% Vs 0% p=0,018). El resto de resultados obstétri-

cos y perinatales son similares en ambos grupos. En los ciclos por indicación cromosómica hay menos ovocitos en meiosis II (8,32 Vs 7,45 p=0,039) y menos transferencias totales (57,02% Vs 42,71% p=0,001), resultando en una menor tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado (15,28% Vs 8,24% p=0,020).

Conclusión: Hay un mayor número de cesáreas en los embarazos gemelares con indicación monogénica, probablemente en relación con la patología materna previa, siendo el resto de resultados obstétricos y perinatales entre los grupos similares. Desde el proceso de punción hasta la transferencia, el desarrollo de ovocitos y embriones es deficiente en el caso de las cromosómicas, con una menor tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado como ya se viene describiendo en la literatura previa.

Palabras clave: Test Genético Preimplantacional (PGT) / Indicaciones PGT / Resultados obstétricos / Seguimiento neonatal/ Resultados periimplantacionales.

ABSTRACT

Objectives: We aim to analyze the obstetric and perinatal outcomes after Preimplantation Genetic Test (PGT) according to whether the indication is due to monogenic or chromosomal disease. Secondly, we aim to describe the characteristics of the cycles in both groups and the characteristics of the population served.

Study design: Retrospective observational analytical study.

CORRESPONDENCIA:

Laura María Rodríguez Gallardo
Fundación Jiménez Díaz

Intervention: Collection of information through medical records and telephone survey. Population: Women subject to PGT techniques in the Fundación Jiménez Díaz financed by social security between January 2008 and December 2017.

Results: A total of 76 children of 64 pregnancies were born after 655 cycles of PGT. We see a higher number of caesarean sections in twin pregnancies with monogenic indication (88.89% Vs 0% $p=0.018$). The rest of obstetric and perinatal outcomes are similar in both groups. In cycles by chromosomal indication there are fewer oocytes in meiosis II (8.32 Vs 7.45 $p=0.039$) and fewer total transfers (57.02% Vs 42.71% $p=0.001$), resulting in a lower clinical pregnancy rate per cycle started (15.28% Vs 8.24% $p=0.020$). Conclusion: There is a higher number of caesarean sections in twin pregnancies with monogenic indication, probably in relation to the previous maternal pathology. The rest of the obstetric and perinatal outcomes are similar between both groups. From the puncture process to the transfer, the development of oocytes and embryos is deficient in the case of chromosomal indications, with a lower rate of clinical pregnancy per cycle initiated as already described in the previous literature.

Keywords: Preimplantation Genetic Test (PGT) / PGT Indications / Obstetric outcomes / Neonatal follow-up / Peri-implantation results.

INTRODUCCIÓN

El test genético preimplantacional (PGT), antes llamado diagnóstico genético preimplantacional (PGD) (Zegers-Hochschild et al. 2017), es un procedimiento consolidado de análisis genético embrionario que permite a las parejas portadoras de una determinada enfermedad genética tener un hijo no afecto sin tener que afrontar un test prenatal invasivo y la posible interrupción del embarazo. La técnica consiste en el análisis genético de células embrionarias y la selección y transferencia de los embriones no afectados al útero materno (Basille et al. 2009).

Las indicaciones actuales para PGT son: anomalías cromosómicas, enfermedades ligadas al X o trastornos de un solo gen, aumentado cada vez más el número de trastornos genéticos en los que se puede realizar. Los avances recientes incluyen la tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA) cuando un hermano mayor se ve afectado por un trastorno genético y necesita trasplante de células madre (Basille et al. 2009). Para las diferentes indicaciones existen distintos tipos de técnicas dentro del PGT: enfermedades monogénicas (PGT-M), reordenamientos cromosómicos estructurales (PGT-SR),

para determinar el tipo de HLA (PGT-HLA) y para detectar aneuploidías (PGT-A) (Zegers-Hochschild et al. 2017). Cada una de ellas conlleva un análisis y un diseño de marcadores genético característico. El PGT-A debe considerarse como un tipo distinto de PGT en cuanto a indicación, ya que en la mayoría de los casos su finalidad es mejorar los resultados en reproducción asistida seleccionando embriones euploides en lugar de evitar una enfermedad hereditaria (Campbell and Porteous 2018). El PGT-A no será incluido en nuestro estudio al no estar cubierto de forma general por la Seguridad Social (Orden SSI/2065/2014, 2014).

Sabemos que los tratamientos de reproducción asistida (ART) tienen un papel importante en los resultados perinatales y obstétricos adversos más allá de los propios que acarrea la subfertilidad de alguno de los progenitores (Pinborg et al. 2013). Existen numerosos estudios centrados en evaluar la seguridad del PGT por miedo a que la invasividad del método de biopsia pueda afectar a los nacidos. Muchos comparan los resultados perinatales tras PGT con los resultados tras inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), siendo la única diferencia entre los grupos la presencia o ausencia de biopsia, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados (semanas de gestación, prematuridad, peso medio total, peso bajo, muerte perinatal y malformaciones mayores) (Desmyttere et al. 2012; Bay et al. 2016; Sunkara et al. 2017; Heijligers et al. 2018). En el caso de los resultados obstétricos se ha visto en PTG y en ICSI un aumento de embarazos con placenta previa y parto por cesárea en comparación con los embarazos concebidos de forma natural (riesgos que se relacionan con los propios de los ART). Por el contrario, no se encontraron diferencias al comparar embarazos PGT con embarazos tras ICSI, excepto por un mayor riesgo de parto por cesárea, sugiriéndose en la literatura que este tipo de resultados están más relacionados con la patología materna subyacente que con la técnica de PGT usada (Basille et al. 2009; Liebaers et al. 2010). Estos hallazgos nos incitan a estudiar, dentro de la PGT, los factores que pueden modificar los resultados neonatales y obstétricos como la indicación de PGT. No hemos encontrado estudios que analicen este tipo de resultados según el tipo de indicación de PGT.

En la Fundación Jiménez Díaz, al ser centro de referencia para este tipo de técnicas en la Comunidad de Madrid, se han abordado una gran variedad de indicaciones para la realización del PGT (recogidas en los anexos 1 y 2) con un número muy amplio de ciclos totales. En el presente estudio se realiza un análisis de los ciclos de PGT realizados en esta unidad desde diciembre de 2008 hasta enero de 2017.

OBJETIVOS

Nuestro principal objetivo es determinar si existen diferencias en los resultados obstétricos y perinatales de los niños nacidos tras PGT en nuestra unidad en función de la indicación por la que se realizan la técnica: enfermedad monogénica o alteración cromosómica.

De forma secundaria también analizamos los resultados periimplantacionales y las características demográficas y antecedentes patológicos (AP) de la población atendida para conocer mejor el tipo de paciente que solicita el PGT en nuestra comunidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada:

Criterios de inclusión: mujeres sometidas a técnicas de PGT con finalidad de prevención de la transmisión de enfermedades genéticas graves en la Fundación Jiménez Díaz atendidas en la unidad desde enero de 2008 hasta diciembre de 2017 por la seguridad social. Deben cumplir los criterios exigidos en la Orden SSI/2065/2014: edad entre los 18 y los 40 años en la mujer, que no exista un hijo previo sano en la pareja y que el embarazo no entrañe riesgo serio para la mujer ni su descendencia (Orden SSI/2065/2014, 2014).

Criterios de exclusión: los casos de PGT-A, así como aquellos en los que se han observado evidencias previas de baja reserva ovárica y se establece un máximo de 3 ciclos por proyecto (Orden SSI/2065/2014, 2014).

Variables recogidas:

- Variables demográficas: edad materna, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico e hijos previos.
- Antecedentes maternos y factor masculino (han sido recogidos aquellos cuya presencia/ausencia no se ve sesgada por las enfermedades estudiadas): endometriosis, síndrome de ovario poliquístico (SOP), hipertensión arterial (HTA) previa, cirugía abdominal previa, alteraciones tiroideas, diabetes, conización, malformaciones müllerianas, asma, hijos previos, abortos previos, tipo de aborto, tipo de afección del aborto inducido y factor masculino.
- Características de las indicaciones de PGT: Técnica PGT (PGT-M, PGT-HLA, PGT-SR), tipo de herencia en monogénicas, tipo de alteración cromosómica (translocación recíproca equilibrada, translocación robertsoniana, inversión, cromosoma derivado, cromosoma marcador, delección) y portador.
- Variables periimplantatorias: ciclos iniciados, criotransferencias, ciclos cancelados antes de punción,

punciones, ovocitos recuperados por punción, ovocitos en meiosis II por punción, embriones por punción, ciclos cancelados después de punción, embriones biopsiados, sin diagnóstico y transferidos, transferencias, día de transferencia, sacos intrauterinos, recién nacidos vivo por ciclo iniciado, por punción y por transferencia, embarazo clínico por ciclo iniciado, por punción y por transferencia, embarazo con latido cardiaco por transferencia, abortos bioquímicos, clínicos y total de abortos, embarazos ectópicos y complicaciones post-FIV (Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y torsión ovárica).

- Resultados obstétricos: alteraciones ecográficas (percentil bajo, alto, oligoamnios, polihidramnios, hidronefrosis), diagnóstico prenatal, complicaciones durante el embarazo y parto (hipertensión inducida por el embarazo (HIE), diabetes mellitus (DM) gestacional, rotura prematura de membranas (RPM), hemorragia 1o y 2o trimestre, hemorragia 3o trimestre, anemia, colestasis, hipotiroidismo gestacional, infecciones del tracto urinario (ITUs), insuficiencia placentaria, placenta previa, incompetencia cervical, vía de parto (vaginal o cesárea), uso de instrumental en vaginal, complicaciones madre postparto (preeclampsia, infección puerperal, hemorragia/anemia postparto, dolor/desgarros, atonía uterina, legrado restos placentarios, depresión post-parto severa, requerimiento de ingreso postparto).
- Resultados perinatales: sexo, semanas de gestación, prematuridad, bajo peso, alto peso, pesos recién nacido (RN) según sexo, talla RN según sexo, Apgar > 8 a los 5 minutos, pruebas del talón y otoemisiones, necesidad de ingreso neonatal (por bajo peso/prematuridad, infección neonatal, ictericia) y seguimiento médico posterior.

Definiciones:

Aborto bioquímico: embarazo bioquímico que no evoluciona a embarazo clínico. Aborto espontáneo (AE): pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de las 22 semanas cuyo producto no se absorbe o expulsa espontáneamente del útero.

Aborto inducido (AI): pérdida intencional de un embarazo intrauterino, a través de la intervención por medios médicos, quirúrgicos o no especificados.

Alto peso: peso al nacer superior a 4000g.

Bajo peso: peso al nacer inferior a 2500g.

Embarazo bioquímico: diagnosticado solo por la detección de BHCG en suero u orina (>5mUI/ml).

Embarazo clínico: diagnosticado por visualización eco.

gráfica de uno o más sacos gestacionales o signos clínicos definitivos de embarazo. Incluye un embarazo ectópico documentado clínicamente.

Embarazo clínico con latido fetal: diagnosticado por ecografía o documentación clínica de al menos un feto con un latido del corazón discernible.

Embarazo ectópico: ocurre fuera de la cavidad uterina, diagnosticado mediante ecografía, visualización quirúrgica o histopatología.

Factor masculino: análisis de semen cuyas características de volumen, recuento, motilidad, viabilidad y morfología no cumplen con los requisitos actuales establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Cooper et al. 2010).

Prematuridad: nacimiento vivo o muerte fetal que ocurre después de al menos 20 pero antes de las 37 semanas completas de edad gestacional.

Tasa de embarazo clínico: embarazos clínicos expresados por 100 ciclos iniciados, punciones o transferencias.

Tasa de embarazo clínico con latido cardíaco: embarazos clínicos con latido cardíaco expresados por 100 ciclos iniciados, punciones o transferencias.

Tasa de partos con recién nacidos (RN) vivos: partos con al menos un bebé nacido vivo por cada 100 ciclos iniciados, punciones o transferencias.

Las definiciones de las variables recogidas están basadas en glosario de términos The International Glossary on Infertility and Fertility Care (Zegers-Hochschild et al. 2017).

Metodología:

Estudio analítico observacional retrospectivo (cohorte histórica). Recopilación de la información recogida en las historias clínicas de las pacientes y por medio de encuesta telefónica según protocolo de seguimiento habitual en la unidad de reproducción.

Procedimiento del PGT en la unidad de reproducción asistida:

Tras un consejo genético adecuado, si la pareja decide realizar PGT, se diseñan marcadores genéticos para la mutación específica que portan. Posteriormente se inicia el proceso de estimulación ovárica controlada mediante el uso de gonadotropinas exógenas. En el caso del PGT se busca obtener el máximo número ovocitos de forma segura y, por ende, de embriones, aumentando las probabilidades de lograr la transferencia de un embrión libre de enfermedad (Rodríguez-Purata and Martínez 2019).

Tras la estimulación ovárica se procede a la punción ecoguiada. Los embriones se obtienen mediante fertilización in vitro con ICSI en prácticamente todos los casos, ya que es el procedimiento recomendado en los

casos de PGT en contraposición a la fecundación in vitro (FIV) para reducir el riesgo de contaminación genética por espermatozoides unidos a la zona pelúcida. A los embriones resultantes se les realiza una biopsia en el día 3 mediante uso de ácido thyrodes hasta el 2016 y mediante laser a partir del año 2017. La transferencia embrionaria se realizó entre el 4o y el 6o día según el momento en que se tuviese el resultado de la biopsia. Los embriones sobrantes fueron congelados mediante vitrificación embrionaria (Basille et al. 2009; Belaisch-Allart 2011; Gianaroli et al. 2012).

Tras la obtención del haplotipo ligado a la mutación que causa la enfermedad se procede a identificar los embriones no afectados que pueden ser transferidos al útero materno mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) para diagnóstico citogenético, o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para diagnóstico molecular. Si se obtienen embriones transferibles, se prepara el útero materno y se procede a la transferencia (Basille et al. 2009).

Aspectos éticos:

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación de la Fundación Jiménez Díaz, en la reunión del día 26 de marzo de 2019 (acta no 06/19), código de aprobación: PIC064-19_FJD. También ha sido revisado por el Comité de Ética de la UAM el 29 de abril de 2019.

Procedimiento estadístico:

Las variables continuas que sigan una distribución normal serán descritas mediante la media y el intervalo de confianza. Las variables continuas que no sigan una distribución normal serán descritas mediante la mediana y el rango intercuartílico. La normalidad será contrastada según la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables cualitativas dicotómicas se presentan en forma de frecuencia porcentual. Para el estudio de la relación entre las diferentes variables se utilizarán las pruebas de χ^2 , t de Student o el Análisis de la Varianza para variables con distribución normal, y las pruebas de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis para variables con distribución no normal (según proceda).

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 25. Todas las comparaciones se han realizado con pruebas bilaterales y un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

Se incluyen en el estudio un total de 655 ciclos y 314 proyectos, entendiéndose como proyecto el número de parejas o mujeres solteras que se someten a uno o varios ciclos de PGT.

Se han estudiado las características demográficas de

la población, así como sus AP y la distribución de éstos en nuestros principales grupos de estudio (enfermedades monogénicas y cromosómicas) con ánimo de descubrir posibles confusores que nos puedan alterar los resultados finales. Los resultados de este estudio, con la media o proporción, los intervalos de confianza correspondientes y la p estadística al 95% quedan recogidos en la tabla 1.

Se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo en las edades maternas entre los grupos de comparación (34,45 años IC95% (34,13-34,78) en monogénicas Vs 33,29 años IC95% (32,80-33,78) en cromosómicas con $p < 0,001$). En cuanto a antecedentes maternos, la única enfermedad previa con una distribución desigual entre ambos grupos ha sido el SOP, más presente entre las mujeres que acuden con indicación cromosómica (1% en monogénicas Vs 7% en cromosómicas con una $p = 0,005$).

En el caso de los hijos previos (en todos los casos afectos por la enfermedad que lleva al PGT) vemos que en los proyectos con indicación por enfermedad monogénica existen con mayor frecuencia hijos previos (19,70% con IC95% (14,19-25,22%) en monogénicas Vs 4,50% con IC95% (0,59-8,42%) en cromosómicas con $p < 0,001$). Por el contrario, en las cromosómicas es más frecuente encontrar abortos previos que en las monogénicas (22,28% con IC95% (16,49-28,06%) en monogénicas Vs 50,93% con IC95% (41,35- 60,51%) en las cromosómicas con $p < 0,001$). Al estudiar el tipo de aborto vemos que la diferencia de distribución radica en los abortos espontáneos, cuyo número medio es estadísticamente mayor en cromosómicas que en monogénicas (1,24 de media con IC95% (1,01-1,46) en monogénicas Vs 2,38 de media con IC95% (2,08-2,69) en cromosómicas con $p = 0,001$).

La presencia de factor masculino es mayor en el grupo de cromosómicas (5% en monogénicas Vs 27% en cromosómicas con $p < 0,001$).

El resto de variables que nos describen las características de la población atendida no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (Tabla 1).

La enfermedad monogénica más frecuente en la población estudiada por proyecto es la Distrofia miotónica de Steinert (DMI) seguida por la Corea de Huntington, la Hemofilia A y la Fibrosis quística (FQ). Contamos con un total de 64 enfermedades monogénicas diferentes (Anexo 1). En el caso de las enfermedades cromosómicas, la anomalía estructural más frecuente en la

población estudiada es con diferencia la translocación 13;14 seguida por las translocaciones 1;14, 1;6, 1;7, 11;22 y 2;7. Hemos recogido un total de 67 alteraciones cromosómicas diferentes (Anexo 2).

Tabla 1. Variables demográficas, antecedentes maternos y factor masculino.

	Media (n)	Monogénicas Media/% (n)	IC 95%	Cromosómicas Media/% (n)	IC95%	p
Número total de ciclos	(655)	69,6% (456)		30,4% (199)		
Número total de parejas	(314)	(203)		(111)		
VARIABLES DEMOGRÁFICAS						
Edad por ciclo en años	34,10	34,45	34,13-34,78	33,29	32,80-33,78	0,000
IMC por pareja	22,99	22,86	22,34-23,39	23,23	22,50-23,96	0,427
Mujeres fumadoras por pareja	18,79% (59)	16,26% (33)	11,14-21,37%	23,42% (26)	15,42-31,43%	0,120
ANTECEDENTES MATERNOS						
Endometriosis	3% (8)	3% (6)	1-5%	2% (2)	-1-4%	0,717
SOP	3% (10)	1% (2)	0-2%	7% (8)	2-12%	0,005
HTA previa	0% (1)	0% (1)	0-1%	0% (0)	0-0%	1,000
Cirugía abdominal previa	10% (30)	8% (16)	4-12%	13% (14)	6-19%	0,173
Alteraciones tiroideas	14% (43)	12% (25)	8-17%	16% (18)	9-23%	0,336
Diabetes	0 (1)	0 (1)	0-1%	0% (0)	0-0%	1,000
Conización	2% (5)	1% (2)	0-2%	3% (3)	0-6%	0,350
Malformaciones müllerianas	1% (2)	0% (1)	0-1%	1% (1)	-1-3%	1,000
Asma	1% (2)	1% (2)	0-2%	0% (0)	0-0%	0,541
Parejas con hijos previos por proyecto	14,33% (45)	19,70% (40)	14,19-25,22%	4,50% (5)	0,59-8,42%	0,000
Mujeres con abortos previos	32,26% (100)	22,28% (45)	16,49-28,06%	50,93% (55)	41,35-60,51%	0,000
Abortos previos por pareja según tipo de aborto						
AI	1,25	1,25	1,03-1,47	1,25	0,86-1,64	0,559
AE	2,10	1,24	1,01-1,46	2,38	2,08-2,69	0,001
Tipo de afección del AI por pareja						
Afecto	13,38% (42)	15,27% (31)	10,28-20,26%	9,91% (11)	4,26-15,56	0,182
Trisomía 21	0,96% (3)	0,49% (1)	-0,48-1,46%	1,80% (2)	-0,71-4,32%	0,286
Agnesia C. calloso	0,32% (1)	0,49% (1)	-0,48-1,46%	0% (0)	0-0%	1,000
FACTOR MASCULINO						
Factor masculino	13% (40)	5% (10)	2-8%	27% (30)	19-35%	0,000

Notas: IC95%: Intervalo de Confianza al 50%; p: probabilidad de que el resultado obtenido sea resultado del azar, se acepta como estadísticamente significativo cuando es menor de 0,05. Analiza la diferencia entre ambos grupos (monogénicas y cromosómicas); IMC: Índice de Masa Corporal; SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico; HTA: Hipertensión Arterial; AI: aborto inducido; AE: aborto espontáneo; Agnesia C. Calloso: Agnesia del cuerpo calloso.

Resultados periimplantacionales:

Se ha estudiado las características de las indicaciones de PGT y de los ciclos realizados (Tabla 2). Contamos con un 64,65% de proyectos por enfermedad monogénica (donde se incluyen las técnicas de PGT-M y PGT-HLA). El tipo de herencia más frecuente es la autosómica dominante (AD) (58,1%) y el portador es, en un 62,07% de las parejas, la mujer. En el caso de los proyectos por enfermedad cromosómica (35,35%) la técnica usada es el PGT-SR siendo el tipo de alteración cromosómica más frecuente la translocación recíproca equilibrada (69,4%) y, en un 52,25% de los casos el portador es el hombre.

En cuanto a las características de los ciclos observamos que el porcentaje de ciclos iniciados es mayor en las cromosómicas (91,46%) que en las monogénicas (81,80%) con $p = 0,002$, ocurriendo lo contrario con las criotransferencias. A pesar de que la media de ovocitos recuperados por punción es similar en ambos grupos, en las cromosómicas hay significativamente menos ovocitos en meiosis II (MII) de media (7,45) que en las monogénicas (8,32) con $p = 0,039$. De igual forma el porcentaje de cancelaciones tras punción es mayor en cromosómicas (57,83%) que en monogénicas (46,33%) con $p = 0,014$ y la media de em-

briones transferidos es menor en las cromosómicas (1,40) que en las monogénicas (1,54) con $p=0,010$. El total de transferencias es significativamente mayor ($p=0,001$) en las monogénicas que en las cromosómicas (57,02% Vs 42,71%) así como la tasa de embarazos clínicos por ciclo iniciado (15,28% con IC95% (11,61-18,95%) Vs 8,24% con IC95% (4,21-12,28%) con $p=0,020$) y la tasa de embarazos clínicos por punción (16,10% con IC95% (12,25-19,95%) Vs 9,04% con IC95% (4,63-13,44%) con $p=0,030$). El resto de variables relacionadas con las características de los ciclos no muestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Características de las indicaciones y ciclos de PGT.

Características de las indicaciones de PGT por pareja (n=314)							
Monogénicas 64,65% (203)				Cromosómicas 35,35% (111)			
Técnica PGT	PGT-M	63,69% (200)		Técnica	PGT-M	-	
	PGT-HLA	0,96% (3)			PGT-HLA	-	
	PGT-SR	-			PGT-SR	35,35% (111)	
Tipo de herencia	AD	58,1% (118)		Tipo alteración cromosómica	Translocación recíproca equilibrada	69,4% (77)	
	AR	13,8% (28)			Translocación robertsoniana	25,2% (28)	
	XL (dominante y recesiva)	28,1% (57)			Inversión	2,7% (3)	
	XLD	6,4% (13)			Cromosoma derivado	0,9% (1)	
	XLR	21,7% (44)			Cromosoma marcador	0,9% (1)	
Portador	Mujer	62,07% (126)		Portador	Delección	0,9% (1)	
	Hombre	24,14% (49)			Mujer	47,75% (53)	
	Ambos en heterocigosis	13,79% (28)			Hombre	52,25% (58)	
Variables perimplantatorias por ciclos (n=55)							
	Total %/Media (n)	Monogénicas Media/% (n)	IC 95%	Cromosómicas Media/% (n)	IC 95%		p
Ciclos Iniciados	84,73% (555)	81,80% (373)	78,24-85,35%	91,46% (182)	87,54-95,37%		0,002
Criotransferencia	15,27% (100)	18,20% (83)	14,65-21,76%	8,54% (17)	4,63-12,46%		0,002
Ciclos cancelados antes de la punción	6,31% (35)	5,09% (19)	2,85-7,34%	8,79% (16)	4,64-12,94%		0,093
Punciones	93,69% (520)	94,91% (354)	92,66-97,15%	91,21% (166)	87,06-95,36%		0,093
Ovocitos recuperados por punción	9,91	10,19	9,59-10,80	9,30	8,52-10,09		0,092
MII por punción	8,04	8,32	7,80-8,84	7,45	6,80-8,10		0,039
Embriones por punción	5,32	5,50	5,09-5,90	4,95	4,44-5,45		0,119
Ciclos cancelados después de la punción	50% (260)	46,33% (164)	41,11-51,55%	57,83% (96)	50,24-65,42%		0,014
Embriones biopsiados	2,11	2,14	1,81-2,47	2,04	1,65-2,42		0,902
Embriones sin diagnóstico	0,23	0,25	0,13-0,37	0,18	0,9-0,28		0,516
Embriones transferidos	1,51	1,54	1,48-1,61	1,40	1,28-1,52		0,010
Transferencias	52,67% (345)	57,02% (260)	52,46-61,58%	42,71% (85)	35,78-49,65%		0,001
Día de transferencia	4,33	4,33	4,26-4,40	4,33	4,23-4,43		0,851
Sacos intrauterinos	1,13	1,12	1,04-1,19	1,18	0,97-1,38		0,450
RN vivo por ciclo iniciado	8,65% (48)	9,92% (37)	6,87-12,97%	6,04% (11)	2,55-9,54%		0,127
RN vivo por punción	9,23% (48)	10,45%	7,25-13,65%	6,63%	2,80-10,45%		0,160
RN vivo por Transferencia	18,55% (64)	19,62% (51)	14,76-24,47%	15,29% (13)	7,48-23,10%		0,374
Embarazo clínico por ciclo iniciado	12,97% (72)	15,28% (57)	11,61-18,95%	8,24% (15)	4,21-12,28%		0,020
Embarazo clínico por punción	13,85% (72)	16,10% (57)	12,25-19,95%	9,04% (15)	4,63-13,44%		0,030
Embarazo clínico por transferencia	27,54% (95)	30,00% (78)	24,39-35,61%	20,00% (17)	11,32-28,68%		0,073
Embarazo con latido cardíaco por transferencia	22,13% (77)	23,86% (62)	18,63-29,06%	17,65% (15)	9,38-25,92%		0,233
Abortos bioquímicos	22,13% (27)	18,75% (18)	10,80-26,70%	34,62% (9)	15,02-54,21%		0,084
Abortos clínicos	19% (18)	21% (16)	11-30%	12% (2)	-5,29%		0,513
Total de abortos	45% (55)	44% (42)	34-54%	50% (13)	29-71%		0,570
Embarazos ectópicos	2,13% (2)	2,60% (2)	-1,04-6,23%	0% (0)	0-0%		1,000
Complicaciones post-FIV	SHO	3,24% (18)	3,75% (14)	1,82-5,69	2,20% (4)	0,05-4,35%	0,331
	Torsión ovárica	0,18% (1)	0,27% (1)	-0,26-0,80%	0% (0)	0-0%	1,000

Notas tabla 2: PGT-M: Test Genético Preimplantacional en enfermedades Monogénicas; PGT-HLA: Test Genético Preimplantacional con selección de HLA; PGT-SR: Test Genético Preimplantacional en alteraciones estructurales cromosómicas; IC95%: Intervalo de Confianza al 50%; p: Probabilidad de que el resultado obtenido sea resultado del azar, se acepta como estadísticamente significativo cuando es menor de 0,05. Analiza la diferencia entre ambos grupos (monogénicas y cromosómicas); AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XL: ligado a x; XLD: dominante ligada a x; XLR: recesiva ligada a x; MII: Meiosis II; RN: recién nacido; SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica.

Resultados obstétricos:

Se analizan de forma independiente los embarazos únicos y gemelares (52 y 12 respectivamente) ya que es conocido que la gestación múltiple se relaciona con peores resultados obstétricos y perinatales. Por otra parte, ambos grupos se fragmentan en función del tipo de indicación: enfermedad monogénica o cromosómica. Así podemos comparar los resultados según la indicación del PGT en

embarazos gemelares y únicos de forma independiente (Tabla 3).

Complicaciones durante el embarazo: Se han estudiado las alteraciones ecográficas (percentil alto/bajo, oligoamnios, polihidramnios e hidronefrosis, así como la realización de diagnóstico prenatal) sin encontrarse diferencias significativas entre indicación por enfermedad monogénica o cromosómica en los embarazos únicos ni en los gemelares. Tampoco existen diferencias significativas en cuanto a las complicaciones en embarazo y parto estudiadas (HIE, DM gestacional, RPM, hemorragia 1o y 2o trimestre, hemorragia 3o trimestre, anemia, colestasis, hipotiroidismo gestacional, ITUs, insuficiencia placentaria, placenta previa e incompetencia cervical). También se ha estudiado el número de mujeres que durante el embarazo se han realizado diagnóstico prenatal obteniéndose un total de 17 mujeres del total de 64 embarazos (el 26,56%) sin verse diferencias significativas en los diferentes grupos.

Complicaciones durante el parto: En cuanto a la vía de parto encontramos en el grupo de embarazos gemelares que hay más partos por cesárea en las monogénicas (88,89%) que en las cromosómicas (0%) con una $p=0,018$ y, de forma complementaria, hay más partos vaginales en las cromosómicas (100%) que en las monogénicas (11,11%) con $p=0,018$. Esta diferencia también se aprecia, aunque sin llegar a ser significativa, en los embarazos únicos (67% de partos vaginales en monogénicas con IC95% (52-82%) Vs 90% en cromosómicas con IC95% (67-113%) con $p=0,247$). De la misma forma observamos, sin resultados significativos, el aumento de instrumentalización de los partos vaginales en las monogénicas tanto en embarazos únicos (29% en monogénicas con IC95% (11-46%) Vs 11% en cromosómicas con IC95% (-15-37%) con $p=0,403$) como en gemelares (100% en monogénicas con IC95% (100-100%) Vs 0% en cromosómicas con IC95% (0-0%) con $p=0,250$).

Complicaciones durante el postparto: se ha estudiado la presencia de preeclampsia, infección puerperal, hemorragia y anemia postparto, dolor y desgarros, atonía uterina, legrado por restos placentarios, depresión postparto severa y requerimiento de ingreso postparto. Las variables estudiadas no muestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de indicación en partos únicos ni en gemelares (Tabla 3).

Resultados perinatales:

Al igual que en los resultados obstétricos, se segmentan en embarazos únicos y gemelares y en ellos compara-

mos resultados según si se someten a PGT por indicación monogénica o cromosómica. Contamos con un total de 52 mujeres y hombres nacidos tras un embarazo único y 24 mujeres y hombres nacidos tras embarazo gemelar (Tabla 3).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados tras analizarse la proporción de sexos, semanas de gestación, prematuridad, bajo peso, alto peso, peso medio total y tallas de los recién nacidos diferenciando mujeres y hombres, obtención de un Apgar >8 a los 5 minutos del nacimiento, normalidad en las pruebas de cribado neonatal, necesidad de ingreso neonatal y sus causas, así como la necesidad de seguimiento médico posterior.

Tabla 3. Resultados obstétricos y perinatales.

Resultados obstétricos	Embarazos únicos (n=52)					Embarazos gemelares (n=12)				
	Monogénicas (n=42)		Cromosómicas (n=10)		p	Monogénicas (n=9)		Cromosómicas (n=3)		p
	Media/ % (n)	IC95%	Media/ % (n)	IC95%		Media/ % (n)	IC95%	Media/ % (n)	IC95%	
Alteraciones ecográficas	12% (5)	2-22%	10% (1)	-13-33%	1,000	0% (0)	0-0%	33% (1)	-110-177%	0,250
- Percentil bajo	60% (3)	-8-128%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	100% (1)	100-100%	-
- Percentil alto	0% (0)	0-0%	100% (1)	100-100%	0,167	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
- Oligoamnios	20% (1)	-36-76%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
- Polihidramnios	0% (0)	0-0%	100% (1)	100-100%	0,167	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
- Hidronefrosis	20% (1)	-36-76%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
Se realiza diagnóstico prenatal	29% (12)	14-43%	10% (1)	-13-33%	0,419	33% (3)	-5-72%	33% (1)	-110-177%	1,000
Complicaciones embarazo y parto	52% (22)	37-68%	50% (5)	12-88%	1,000	67% (6)	28-105%	100% (3)	100-100%	0,509
HIE	7% (3)	-1-15%	0% (0)	0-0%	1,000	33% (3)	-5-72%	66% (2)	-77-210%	0,523
DM gestacional	14% (6)	3-25%	10% (1)	-13-33%	1,000	22% (2)	-12-56%	0% (0)	0-0%	1,000
RPM	10% (4)	0-19%	20% (2)	-10-50%	0,324	11% (1)	-15-37%	0% (0)	0-0%	1,000
Hemorragia 1ª y 2ª trimestre	19% (8)	7-31%	20% (2)	-10-50%	1,000	0% (0)	0-0%	33% (1)	-110-177%	0,250
Hemorragia 3ª trimestre	2% (1)	-2-7%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
Anemia	5% (2)	-2-11%	0% (0)	0-0%	1,000	11% (1)	-15-37%	0% (0)	0-0%	1,000
Colestasis	2% (1)	-2-7%	0% (0)	0-0%	1,000	11% (1)	-15-37%	0% (0)	0-0%	1,000
Hipotiroidismo gestacional	2% (1)	-2-7%	20% (2)	-10-50%	0,091	11% (1)	-15-37%	0% (0)	0-0%	1,000
ITU	2% (1)	-2-7%	10% (1)	-13-33%	0,351	22% (2)	-12-56%	0% (0)	0-0%	1,000
Insuficiencia placentaria	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-	0% (0)	0-0%	33% (1)	-110-177%	0,250
Placenta previa	7% (3)	-1-15%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
Incompetencia cervical	0% (0)	0-0%	10% (1)	-13-33%	0,192	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
Vaginal	67% (28)	52-82%	90% (9)	67-113%	0,247	11,11% (1)	-14,51-36,73%	100% (3)	100-100%	0,018
Cesárea	33% (14)	18-48%	10% (1)	-13-33%	0,247	88,89% (8)	63,27-114,51%	0% (0)	0-0%	0,018
Uso de instrumental en vaginal	29% (8)	11-46%	11% (1)	-15-37%	0,403	100% (1)	100-100%	0% (0)	0-0%	0,250
Complicaciones madre postparto	24% (10)	10-37%	30% (3)	-5-65%	0,697	56% (5)	15-96%	67% (2)	-77-210%	1,000
- Preeclampsia	10% (1)	-13-33%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	50% (1)	-585-685%	0,286
- Infección puerperal	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-	40% (2)	-28-108%	0% (0)	0-0%	1,000
- Hemorragia/anemia postparto	60% (6)	23-97%	67% (2)	-77-210%	1,000	60% (3)	-8-128%	50% (1)	-585-685%	1,000
- Dolor/desgarros	30% (3)	-5-65%	0% (0)	0-0%	0,528	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
- Atonía uterina	10% (1)	-13-33%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
- Legrado restos placentarios	10% (1)	-13-33%	0% (0)	0-0%	1,000	20% (1)	-36-76%	0% (0)	0-0%	1,000
- Depresión postparto severa	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-	20% (1)	-36-76%	0% (0)	0-0%	1,000
- Requerimiento de ingreso postparto	60% (6)	23-97%	67% (2)	-77-210%	1,000	60% (3)	-8-128%	100% (2)	100-100%	1,000
Resultados perinatales	Nacidos monogénicas (42)		Nacidos cromosómicas (10)		p	Nacidos monogénicas (18)		Nacidos cromosómicas (6)		p
Nº mujeres	57% (24)	42-73%	70% (7)	35-105%		0,721	50% (9)	24-76%	33% (2)	
Nº hombres	43% (18)	27-58%	30% (3)	-46-65%	0,721	50% (9)	24-76%	67% (4)	12-121%	0,649
Semanas de gestación	38,98	38,37-39,58	39,60	38,76-40,44	0,337	37,00	35,92-38,08	36,00	32,75-39,25	0,389
Prematuridad	11,90% (5)	1,69-22,12%	0% (0)	0-0%	0,569	22,22% (4)	0,95-43,50%	33,33% (2)	-20,86-87,53%	0,618
Bajo peso (<2500g)	12,20% (5)	1,74-22,65%	0% (0)	0-0%	0,569	33,33% (6)	9,21-57,46%	33,33% (2)	-20,86-87,53%	1,000
Alto peso (>4000g)	4,88% (2)	-2,01-11,76%	0% (0)	0-0%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
Pesos RN mujeres (g)	3022,83	2763,21-3282,44	3435,71	3123,58-3747,85	0,096	2692,78	2043,11-3342,44	1635,00	-1605,08-4875,08	0,127
Pesos RN hombres (g)	3409,72	3176,91-3642,53	3269,00	2395,72-4142,28	0,627	2567,78	2437,80-2697,76	2728,75	2628,88-2828,62	0,097
Talla RN mujeres (cm)	49,11	47,95-50,26	49,33	47,90-50,77	0,874	47,67	46,09-49,25	43,00	17,59-68,41	0,234
Talla RN hombres (cm)	49,88	47,98-51,77	49,33	47,90-50,77	0,800	47,67	45,12-50,21	48,00	46,16-48,84	0,807
Apgar > 8 a los 5'	96%	87-100%	100%	100-100%	1,000	75% (3)	-4,56-154,56%	100% (2)	100-100%	1,000
Normalidad pruebas del talón y otoemisiones	100%	100-100%	100%	100-100%	-	100%	100-100%	100%	100-100%	-
Necesidad de ingreso neonatal	7% (3)	-1-15%	0%	-20-60%	0,242	17% (3)	-2-36%	33% (2)	-21-88%	0,568
- Por bajo peso/prematuridad	25% (1)	55%-105%	0%	0-0%	1,000	67% (2)	-77-210%	100% (2)	100-100%	1,000
- Por infección neonatal	25% (1)	55%-105%	0% (0)	0-0%	1,000	33% (1)	-110-177%	0% (0)	0-0%	1,000
- Por ictericia	50% (2)	-42-142%	50% (1)	-585-685%	1,000	0% (0)	0-0%	0% (0)	0-0%	-
Seguimiento médico posterior	31% (13)	16-46%	20% (2)	-10-50%	0,704	33% (6)	9-57%	17% (1)	-26-60%	0,629

Notas tabla 3: IC95%: Intervalo de Confianza al 50%; p: probabilidad de que el resultado obtenido sea resultado del azar, se acepta como estadísticamente significativo cuando es menor de 0,05; HIE: hipertensión inducida por el embarazo; DM: diabetes mellitus; RPM: rotura prematura de membranas; ITUs: infección del tracto urinario; RN: recién nacido; Apgar: test que mide la adaptación y vitalidad del recién nacido tras el nacimiento.

DISCUSIÓN

La frecuencia de las enfermedades monogénicas y cromosómicas encontradas en nuestra población de estudio es muy similar a las descritas en The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection, un compendio de todos los datos de PGT desde 1997 hasta 2007 aportados por todos los centros internacionales de PGT colaboradores. La translocación más frecuente en ambos casos es la 13;14. En cuanto a las enfermedades monogénicas se recoge que las proporciones pueden variar dependiendo de la región pero que hay un core de enfermedades más frecuentes en general (FQ, atrofia musculoespinal, beta-talasemia, enfermedad de Huntington, DMI...) que coincide con nuestros datos (Harper et al. 2012).

A pesar de que la edad media materna con la que se inician los ciclos es mayor en el grupo de las monogénicas, la diferencia de medias es de 1,16 años más que en el de las cromosómicas, una discordancia que nos parece poco relevante clínicamente al movernos en unos rangos de la media de edad muy parecidos (34,45 años IC95% (34,13-34,78) en monogénicas Vs 33,29 años IC95% (32,80-33,78) en cromosómicas con p<0,001). En ningún caso el intervalo de confianza de la edad media supera la denominada edad materna avanzada (mayor de 35 años) donde sí se esperaría encontrar un aumento de aneuploidías en los embriones resultantes y peores resultados reproductivos globales (Cimadomo et al. 2018). Sin embargo, no podemos desechar esta información, ya que la edad materna se trata del factor individual más importante a la hora de determinar el potencial reproductivo en la mujer, pudiendo alterar los resultados de forma negativa en el caso de los ciclos de PGT con indicación por enfermedad monogénica (Vollenhoven and Hunt 2018).

En los resultados hemos encontrado una distribución desigual estadísticamente significativa del SOP entre los grupos de estudio (7% en cromosómicas y 1% en monogénicas, siendo esta dife-

rencia significativa con $p=0,005$). Se ha descrito previamente que esta enfermedad se asocia directamente con DM gestacional, HIE, preeclampsia, parto prematuro, cesárea, bajo peso al nacer e ingreso neonatal, por lo tanto, tenemos que asumir una posible interacción de esta variable con los resultados obstétricos y perinatales mostrados (Qin et al. 2013). Los resultados adversos en el grupo de enfermedades cromosómicas pueden estar aumentados. No se ha encontrado literatura que relacione el SOP y las alteraciones cromosómicas.

Varios de los hallazgos encontrados en el análisis de las características poblacionales pueden ser explicados por el hecho conocido de que en las enfermedades cromosómicas la fertilidad suele encontrarse disminuida por el aumento de aneuploidías embrionarias.

Así, la menor proporción de hijos previos en cromosómicas (19,70% en monogénicas Vs 4,50% en cromosómicas con $p<0,001$), la mayor proporción de abortos previos en cromosómicas (50,93% en cromosómicas Vs 22,28% en monogénicas con $p<0,001$), la mayor media de AE (1,24 en monogénicas Vs 2,38 en cromosómicas con $p=0,001$) y la mayor presencia de factor masculino en cromosómicas (5% en monogénicas Vs 27% en cromosómicas con $p<0,001$) se pueden explicar por el hecho de que en las enfermedades cromosómicas la fertilidad suele encontrarse disminuida por el aumento de aneuploidías embrionarias (que se traducirían en factor masculino en los hombres portadores y AE por aneuploidías en los embriones formados tanto en portadores hombres como mujeres) (Kyu Lim et al. 2004; Ko et al. 2010; Mazzilli et al. 2017; Colaco and Sakkas 2018)(Mazzilli et al. 2017; Colaco and Sakkas 2018). Mientras que en las monogénicas la fertilidad suele encontrarse conservada y, en casos de herencia recesiva, la enfermedad puede pasar desapercibida en los padres hasta concebir hijos que la expresen y entonces acudir a realizar PGT en los hijos posteriores.

Discusión de los resultados periimplantacionales:

En nuestro estudio hemos encontrado una tasa de embarazo clínico por transferencia del 27,54% global, 30,00% en el grupo de monogénicas y 20,00% en el de cromosómicas sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos. Estos resultados son concluyentes con el de la literatura que hablan de un 25% (Basille et al. 2009) y del 21% (Ko et al. 2010). Por el contrario, sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa tanto en la tasa de embarazo clínico por ciclo iniciado (15,28% con IC95% (11,61-18,95%) en monogénicas Vs 8,24% con IC95% (4,21-12,28%) en cromosómicas con $p=0,020$) como en la tasa de embarazo clínico por punción (16,10% en monogénicas con

IC95% (12,25-19,95%) Vs 9,04% en cromosómicas con IC95% (4,63-13,44%) con $p=0,030$). Estos datos nos sugieren una disminución de los óvulos o embriones desde la punción hasta el momento de la transferencia más acusado en los ciclos de PGT-SR que se confirma con el porcentaje de ciclos cancelación después de la punción (46,33% en monogénicas Vs 57,83% en cromosómicas con $p=0,014$). Todos estos datos están en línea con la información disponible en la bibliografía, donde se ve que en los ciclos de PGT-SR es más probable no obtener embriones adecuados para transferencia (Kyu Lim et al. 2004; Basille et al. 2009; Ko et al. 2010; Ginsburg et al. 2011).

El menor número embriones viables para transferencia hace que la media de embriones transferidos sea menor en el grupo de cromosómicas (1,54 en monogénicas Vs 1,40 en cromosómicas con $p=0,010$), que queden menos embriones para vitrificación y, por tanto, un menor número de criotransferencias totales en los ciclos de PGT-SR (18,20% en monogénicas Vs 8,54% en cromosómicas con $p=0,002$) y que, en contraposición, el porcentaje de ciclos iniciados frente a ciclos por criotransferencias sea mayor (81,80 en monogénicas Vs 91,46% en cromosómicas con $p=0,002$).

Hay poca literatura que estudie la causa de estos hallazgos. Podrían ser explicados por el hecho de que, en las alteraciones monogénicas, muchas son de herencia autosómica recesiva, descartando tras la biopsia sólo el 25% de los embriones (Ginsburg et al. 2011). Además, la incidencia de aneuploidía o mosaicismo embrionario es más frecuente en portadores de translocaciones, tanto en mujeres como en hombres, lo que hace que haya menos embriones evolutivos y menos embriones euploides que puedan ser transferidos en el caso del PGT-SR (Ko et al. 2010).

Discusión resultados obstétricos y neonatales:

Los resultados obstétricos y perinatales no muestran diferencias significativas entre los grupos a excepción de la vía de parto. En los embarazos gemelares, se obtiene un resultado estadísticamente significativo que señala un aumento de partos por cesárea en las parejas cuya indicación es una enfermedad monogénica (88,89%) frente a los embarazos con indicación por alteración cromosómica (0%) con $p=0,018$. De la misma forma es significativamente menor el número de partos vaginales en los que se realizan PGT por indicación monogénica (11,11%) que cromosómica (100%) con $p=0,018$. Las enfermedades monogénicas suelen asociar patología en el progenitor que la porta, aumentando el riesgo asociado a un parto gemelar, lo que puede desencadenar en que se decida en mayor medida la realización de cesáreas en este tipo de

pacientes. Se observa una tendencia similar en el caso de los partos en embarazos únicos, aunque la diferencia no llega a ser significativa. Como ya apuntábamos en la introducción, la patología de los progenitores parece ser el factor que explica las diferencias encontradas en los resultados obstétricos. No tenemos otros estudios en los que se comparen variables perinatales y obstétricas en función de la indicación de PGT.

El diagnóstico prenatal debe ser recomendado en todos los casos tras un embarazo con PGT, pudiendo discutirse en cada caso si usar una técnica invasiva o no y su necesidad según las probabilidades de error de la técnica de PGT usada y el tipo de enfermedad (Basille et al. 2009; Harton et al. 2011). Sólo 17 de los 64 embarazos incluidos en nuestro estudio (el 26,56%) realizaron diagnóstico prenatal (biopsia corial, la amniocentesis o detección de ADN fetal en sangre materna). Parece lógico pensar que después de haber pasado por una técnica como el PGT y haber descartado otras opciones como el embarazo por medios naturales seguido por diagnóstico prenatal invasivo y una posible terminación voluntaria del embarazo, un porcentaje bajo de pacientes decide someterse a un procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal.

Limitaciones:

Una de las principales limitaciones es que se trata de un estudio analítico observacional retrospectivo en el que la información sobre las variables que definen los objetivos principales (los resultados obstétricos y perinatales) se ha obtenido través de encuesta telefónica. Esta información quedará modificada por el sesgo de memoria, por la experiencia subjetiva de la paciente, los conocimientos médicos de ésta y su capacidad para transmitirlos.

Tenemos una potencia estadística elevada al analizar los resultados periimplantacionales, las características demográficas y poblacionales al contar con un número total de ciclos y proyectos elevado (655 ciclos y 314 proyectos), sin embargo, las características de este tipo de técnicas hacen que el número de embarazos y parto resultante sea menor (76 niños y 64 embarazos), reduciéndonos la potencia estadística en los resultados obstétricos y perinatales.

CONCLUSIÓN

Existe un aumento de cesáreas en partos gemelares tras PGT por indicación monogénica en comparación con la cromosómica, algo esperado y congruente con la literatura. Esto refuerza la teoría de que es la patología previa en los progenitores lo que más determina los resultados adversos en PGT, no la biopsia embrionaria en sí, lo que nos alienta a seguir estudiando, dentro de la PGT, los factores relacionados con eventos adversos para un mejor asesoramiento a los pacientes y una mejor práctica clínica diaria.

No hay diferencias en los resultados perinatales entre ambos grupos, aunque esto puede verse influido por el bajo número de RN estudiados que nos dan menor peso estadístico. Incitamos a una mayor recolección de datos sobre los ciclos de PGT en los que se incluyan, como en el presente estudio, el análisis de posibles factores de confusión como los AP maternos y las características demográficas, aun escasos en la literatura actual.

Hay un menor número de embriones transferibles tras el uso de PGT en enfermedades cromosómicas. Este hallazgo ha sido descrito en numerosos estudios, sin embargo, a penas existen estudios que analicen la causa. Creemos que sería necesaria una mejor comprensión de los factores implicados para mejorar los resultados globales de este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basille C, Frydman R, Aly AE, Hesters L, Fanchin R, Tachdjian G, et al. Preimplantation genetic diagnosis: State of the art. 2009;145(1):9–13. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0301211509002449>
2. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degen B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. 2016;106(6):1363-1369.e1. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0015028216625220>
3. Belaisch-Allart J. Reproducción asistida. 2011;47(3):1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X11710839>
4. Campbell J, Porteous M. Preimplantation genetic diagnosis. 2018;28(2):31–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751721417302233>
5. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. 2018;9:327. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30008696>
6. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. 2018 Nov;35(11):1953–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30206748>
7. Cooper TG, Noonan E, Eckardstein S von, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. 2010 May 1;16(3):231–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934213>
8. Desmyttere S, De Rycke M, Staessen C, Liebaers

- I, De Schrijver F, Verpoest W, et al. Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD. 2012 Jan;27(1):288–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048989>
9. Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, Cedars M, Makrigiannakis A, Lobo R. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. 2012;27(12):3365–79. Available from: <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:cris.maastrichtuniversity.nl:publications%2Ff68e699c-33bc-4307-adfb-d18f516f19a7>
 10. Ginsburg ES, Baker VL, Racowsky C, Wantman E, Goldfarb J, Judy E. Use of preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening in the United States: a Society for Assisted Reproductive Technology Writing Group paper. 2011;96(4):865–8. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0015028211022552>
 11. Harper JC, Wilton LJ, Traeger-Synodinos J, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. 2012;18(3):234–47. Available from: <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:cris.maastrichtuniversity.nl:publications%2F40ff1f18-f244-41a4-b978-8cc5a65cd8d2>
 12. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. 2011;26(1):14–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966460>
 13. Heijligers M, van Montfoort A, Meijer-Hoogeven M, Broekmans F, Bouman K, Homminga I, et al. Perinatal follow-up of children born after preimplantation genetic diagnosis between 1995 and 2014. 2018 Nov;35(11):1995–2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30187425>
 14. Ko DS, Cho JW, Park SY, Kim JY, Koong MK, Song IO, et al. Clinical outcomes of preimplantation genetic diagnosis (PGD) and analysis of meiotic segregation modes in reciprocal translocation carriers. 2010;(6):1428-n/a. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20503317>
 15. Kyu Lim C, Hyun Jun J, Mi Min D, Lee H, Young Kim J, Koong MK, et al. Efficacy and clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH for couples of reciprocal and Robertsonian translocations: the Korean experience. 2004;24(7):556–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.923>
 16. Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, De Rycke M, Staessen C, Sermon K, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. 2010 Jan;25(1):275–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713301>
 17. Mazzilli R, Cimadomo D, Vaiarelli A, Capalbo A, Dovero L, Alviggi C, et al. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles. 2017 Dec;108(6):961–972.e3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028217318812>
 18. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Madrid, 31 de octubre de 2014.
 19. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. 2013 Mar;19(2):87–104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154145>
 20. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2013 Jun 26;11(1):56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800002>
 21. Rodríguez-Purata J, Martínez F. Ovarian stimulation for preimplantation genetic testing. 2019 Jan 1;R127–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689547>
 22. Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, Kamath MS. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles. 2017 Feb;32(2):432–8. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979918
 23. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. 2018;7:1835. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30542611

24. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. 2017 Sep 1;32(9):1786–801.

ANEXOS:

Anexo 1:

Anexo 1. Indicaciones en enfermedades monogénicas estudiadas por proyecto		
Nombre enfermedad monogénica (n=203)	n	%
Distrofia miotónica de Steinert (DMI)	29	14,3%
Corea de Huntington	20	9,9%
Hemofilia A	16	7,9%
Fibrosis quística	10	4,9%
Síndrome de Marfan	9	4,4%
Poliposis adenomatosa familiar	8	3,9%
Distrofia Muscular de Duchenne	7	3,4%
Neurofibromatosis tipo 1	7	3,4%
Síndrome de X frágil	7	3,4%
Enfermedad de Von Hippel-Lindau o Angiomatosis cerebelo-retiniana familiar	6	3%
Poliquistosis renal AD	5	2,5%
Osteogénesis imperfecta	4	2%
Enfermedad de Norrie	3	1,5%
Hemofilia B	3	1,5%
Incontinencia pigmentaria	3	1,5%
Miocardiopatía hipertrófica familiar aislada	3	1,5%
Retinosquiasis juvenil ligada a X	3	1,5%
Adrenoleucodistrofia cerebral ligada al X (X-CALD)	2	1%
Anemia de Blackfan-Diamond	2	1%
Atrofia músculo espinal tipo 1	2	1%
Beta talasemia	2	1%
Charcot-Marie-Tooth tipo 1	2	1%
Distrofia Muscular tipo Becker	2	1%
Esclerosis tuberosa	2	1%
MEN 2 A	2	1%
Mucopolisacaridosis tipo II o Enfermedad de Hunter	2	1%
Paraparesia espástica autosómica dominante tipo 4	2	1%
Poliquistosis renal AR	2	1%
Síndrome de Lynch	2	1%
Telangiectasia hemorrágica hereditaria o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	2	1%
Acidosis láctica congénita	1	0,5%
Acondroplasia	1	0,5%
Anemia hemolítica por déficit de piruvato quinasa (PK) de los glóbulos rojos	1	0,5%
Anomalia de Rieger	1	0,5%
Artrogriposis distal tipo 1	1	0,5%
Ataxia cerebelosa tipo 2	1	0,5%
Beta Talasemia mayor	1	0,5%
BRCA 1	1	0,5%
BRCA 2	1	0,5%
CADASIL o Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infarto subcortical y leucoencefalopatía	1	0,5%
Charcot-Marie-Tooth ligada a X tipo 1	1	0,5%
Coroideremia (CHM)	1	0,5%
Dermopatía restrictiva	1	0,5%
Distrofia de cinturas AD (LGMD1C) + Valvulopatía	1	0,5%
Distrofia muscular de Duchenne	1	0,5%
Enfermedad de Fabry	1	0,5%
Enfermedad de Kennedy o Amiotrofia bulboespinal ligada al X	1	0,5%
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	1	0,5%
Inmunodeficiencia combinada grave T-B+ por deficiencia de cadena gamma	1	0,5%
Microcefalia primaria autosómica recesiva	1	0,5%
Mucopolipidosis tipo II	1	0,5%
Mucopolisacaridosis tipo 3b. Síndrome de Sanfilipo	1	0,5%
Paquioniquia congénita tipo 1	1	0,5%
Retinoblastoma + Retinosis pigmentaria esporádica	1	0,5%
Síndrome branquio-oto-renal o de BOR	1	0,5%
Síndrome de Alport	1	0,5%
Síndrome de Cowden	1	0,5%
Síndrome de disfunción mitocondrial múltiple tipo 1 (NFU1)	1	0,5%
Síndrome de Stickler	1	0,5%
Síndrome de Walker Warburg	1	0,5%
Síndrome de X frágil + miocardiopatía gen MYBPC3	1	0,5%
Síndrome L1 o Hidrocefalia con estenosis del acueducto de Silvio	1	0,5%
Sordera genética no sindrómica	1	0,5%
Trastorno congénito de la glicosilación tipo 1a (PMM2)	1	0,5%

Notas anexo 1: AD: autosómica dominante; MEN 2 A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2 A; AR: autosómica recesiva; BRCA: gen supresor de tumores humano.

Anexo 2:

Anexo 2. Indicaciones en alteraciones cromosómicas estudiadas por proyecto		
Alteración cromosómica (n=111)	N	%
Translocación 13;14	22	19,8%
Translocación 1;14	3	2,7%
Translocación 1;6	3	2,7%
Translocación 1;7	3	2,7%
Translocación 11;22	3	2,7%
Translocación 2;7	3	2,7%
Translocación 1;12	2	1,8%
Translocación 1;16	2	1,8%
Translocación 14;15	2	1,8%
Translocación 15;17	2	1,8%
Translocación 2;10	2	1,8%
Translocación 3;11	2	1,8%
Translocación 3;16	2	1,8%
Translocación 3;4	2	1,8%
Translocación 3;5	2	1,8%
Translocación 4;5	2	1,8%
Translocación 5;10	2	1,8%
Translocación 7;16	2	1,8%
Translocación 8;14	2	1,8%
Cr marcador procedente del Cr 8	1	0,9%
Delección 22q11.2 Síndrome DiGeorge o Síndrome velo-cardiofacial	1	0,9%
Inversión Cr 1	1	0,9%
Inversión Cr 10	1	0,9%
Inversión Cr 8	1	0,9%
Translocación	1	0,9%
Translocación 1;11	1	0,9%
Translocación 1;13	1	0,9%
Translocación 1;15	1	0,9%
Translocación 1;22	1	0,9%
Translocación 1;5	1	0,9%
Translocación 10;15	1	0,9%
Translocación 10;16	1	0,9%
Translocación 11;17	1	0,9%
Translocación 11;3	1	0,9%
Translocación 12;13	1	0,9%
Translocación 13;15	1	0,9%
Translocación 14;18	1	0,9%
Translocación 14;21	1	0,9%
Translocación 14;22	1	0,9%
Translocación 15;16	1	0,9%
Translocación 15;19	1	0,9%
Translocación 15;21	1	0,9%
Translocación 16;22	1	0,9%
Translocación 2;11	1	0,9%
Translocación 2;15	1	0,9%
Translocación 2;16	1	0,9%
Translocación 2;5	1	0,9%
Translocación 2;6	1	0,9%
Translocación 2;8	1	0,9%
Translocación 4;14	1	0,9%
Translocación 4;15	1	0,9%
Translocación 4;16	1	0,9%
Translocación 4;7	1	0,9%
Translocación 4;8	1	0,9%
Translocación 5;14	1	0,9%
Translocación 5;8	1	0,9%
Translocación 6;11	1	0,9%
Translocación 7;22	1	0,9%
Translocación 7;8	1	0,9%
Translocación 7;9	1	0,9%
Translocación 8;13	1	0,9%
Translocación 8;22	1	0,9%
Translocación 9;10	1	0,9%
Translocación 9;22	1	0,9%
Translocación Cr 15	1	0,9%
Translocación X;16	1	0,9%
Translocación X;9	1	0,9%

Notas anexo 2: N: número total; Cr: cromosoma.

editorial
SELENE

Presenta



El robo de “los cálices de Cristo”

LA RESERVA A PARTIR DEL 11/9/2023

en amazon en formato físico (papel)

y www.selenelibros.com (digital)

Artículo Original

Valor de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor pélvico crónico

Value of botulinum toxin in the treatment of chronic pelvic pain

García Suárez Z, Usandizaga Elío R

Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Servicio de ginecología y obstetricia

RESUMEN

El dolor pélvico crónico (DPC) es una patología compleja muy prevalente e infradiagnosticada de la que no siempre se encuentra la causa y las pacientes que lo sufren ven muy disminuida su calidad de vida. El síndrome miofascial está implicado en cuadros de DPC de difícil resolución en los que en otros estudios se ha visto que la utilización de inyecciones de toxina botulínica intramusculares, aunque no cuenten con esta indicación de uso, alivian la contractura muscular y el dolor.

Hemos realizado un estudio retrospectivo, unicéntrico, observacional, recopilando información de las historias de 30 pacientes del Hospital La Paz diagnosticadas de DPC o dispareunia tratadas con la toxina botulínica, en los últimos 5 años, para ver si estas inyecciones pueden aliviar el dolor y usarse como tratamiento adicional, así como buscar variables que puedan influir o no en la respuesta al tratamiento.

Un 38,71% tuvieron una mejoría notable y el 29,03 % leve. La mitad de las pacientes repitieron el tratamiento. Un 16,13% presentaron efectos secundarios que se resolvieron espontáneamente. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la afectación muscular local y una mayor respuesta al tratamiento. Las

pacientes con endometriosis respondieron menos, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En definitiva, la toxina botulínica podría emplearse como tratamiento adicional en estas pacientes dado el potencial beneficio en calidad de vida, pero son necesarios más estudios prospectivos con mayor tamaño muestral, para contar con la evidencia necesaria para ampliar las indicaciones de uso de la toxina a esta patología.

Abstract

Chronic pelvic pain (CPP) is a very prevalent and underdiagnosed complex pathology of which the cause is not always found and patients who suffer it see their quality of life greatly diminished. The myofascial syndrome is involved in hard-to-treat DPC cases in which other studies have found that intramuscular botulinum toxin injections, although they do not have this indication, relieve muscle contraction and pain.

We conducted a retrospective, unicentric, observational study, collecting information from the clinical records of 30 patients at La Paz Hospital diagnosed with CPP or dyspareunia treated with botulinum toxin, in the last 5 years, to see if these injections can relieve pain and be used as an additional treatment, as well as we looked for variables that may or may not influence the response to treatment.

A 38.71% of the women had a marked improvement in pain and a 29.03% had a slight improvement. Half of the patients repeated the treatment. A 16.13% had side effects that resolved spontaneously. A statistically significant relationship was found between local muscle involvement and a greater response to treatment. Patients with endometriosis responded less, but the difference was not statistically significant.

CORRESPONDENCIA:

Zeltia García Suárez

Universidad Autónoma de Madrid.

Hospital Universitario La Paz.

Servicio de ginecología y obstetricia

In short, botulinum toxin could be used as additional treatment in these patients given the potential benefit in quality of life, but more prospective studies with larger sample size are necessary to have evidence enough to broaden the indications of the toxin to this pathology.

Palabras clave: Dolor pélvico crónico, síndrome miofascial, toxina botulínica.

Autora: Zeltia García Suárez Tutor: Dr. Ramón Usandizaga Elío

INTRODUCCIÓN

Definición

El Dolor Pélvico Crónico (DPC) según la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) es aquel "dolor no cíclico de al menos 6 meses de duración localizado en pelvis anatómica, zona lumbosacra, nalgas, pared abdominal anterior o por debajo de ombligo que es lo suficientemente severo para causar incapacidad funcional o buscar atención médica". (Rana et al., 2018)

Epidemiología

Se estima que la prevalencia del dolor pélvico crónico en mujeres es alta, varía entre un 5,7% y un 26,6% pero de estas, menos del 25% consultan a un médico por este motivo. Este amplio rango de prevalencia se debe a la falta de consenso sobre el DPC y a una falta de estudios poblacionales sobre todo en países subdesarrollados. Además esta prevalencia es elevada ya que se puede comparar con la de patologías consideradas más comunes como el asma (4.3% – 8.6%) y la del dolor lumbar de un mes de duración ($23.2 \pm 2.9\%$). (Ahangari, 2014)

No abordaremos el DPC en hombres ya que son estudiados por los servicios de urología o unidades del dolor y presentan con menor frecuencia este cuadro debido entre otras razones a la asociación en muchas ocasiones de esta patología con órganos pélvicos y enfermedades exclusivamente femeninas.

Las pacientes que sufren DPC ven enormemente reducida su calidad de vida. Añadido al dolor que tienen en reposo pueden sufrir dismenorrea, disquecia, disuria y dispareunia, incluso un dolor que les impida estar sentadas más de 10 minutos. Todo esto causa disforia y disfunciones del sueño y del apetito, genera cuadros ansiosos y depresivos, limita su actividad laboral y física y altera la calidad de sus relaciones sexuales y sociales.

Fisiopatología del dolor

El dolor es un mecanismo básico de supervivencia que genera una respuesta de retirada o huida ante el estímulo nocivo que esté generando ese dolor. Este estímulo es percibido por unos receptores específicos, los

nociceptores que lo traducen a un impulso nervioso que es conducido por diferentes neuronas según sean somáticas o viscerales y que confluyen en el asta posterior de la médula. El último destino de la información del dolor es la corteza cerebral. Si el estímulo doloroso se mantiene un tiempo suficiente, el dolor puede cronificarse y perpetuarse a nivel central por mecanismos poco conocidos y persistir incluso una vez que el estímulo inicial haya desaparecido. (Pérez, 2013)

Los mecanismos de generación del dolor pélvico crónico son muy complejos por las diversas patologías de los distintos órganos de la pelvis que pueden estar implicadas así como por la gran interrelación que hay entre las vías nerviosas tanto anatómicas como fisiológicas a nivel pélvico. A esto se le añade que la experiencia dolorosa esté formada por componentes sensitivos, afectivos, motivacionales y cognitivos. (Pérez, 2013)

Etiología

El origen del DPC, dejando a un lado las causas oncológicas puede encontrarse en muy diversos sistemas y aparatos. Las principales causas urológicas de mayor a menor frecuencia implicadas son la cistitis intersticial, el síndrome uretral o la urolitiasis. De origen coloproctológico son el colon irritable (la causa etiológica más probable de DPC en atención primaria) (Williams et al, 2005), la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la diverticulosis. La generación del dolor neuromuscular puede deberse al atrapamiento del nervio pudiendo o al síndrome miofascial de los músculos del suelo pélvico que abordaremos más adelante. Y en cuanto al origen ginecológico la endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica (hasta un 30% de estas pacientes desarrollarán posteriormente DPC (Ness et al., 2002)), adherencias pélvicas o el síndrome del ovario residual pueden producir el cuadro de DPC. No hay que olvidar que la mayoría de las ocasiones el dolor es multifactorial o incluso de causa desconocida tras el estudio de la paciente. (Cid, 2006)

En este trabajo nos centraremos en el síndrome miofascial de los músculos del suelo pélvico ya que está relacionado con un gran número de casos de DPC de difícil resolución. Este síndrome es un cuadro de dolor regional muscular localizado generalmente en la cintura escapular o pelviana (ésta última es la que se asocia con DPC), caracterizado por un aumento del tono y rigidez muscular en un músculo o grupo muscular, secundario a la contracción de las bandas musculares, en las cuales se encuentran los puntos gatillo (PG) a la presión digital. Estos son pequeños nódulos de aproximadamente 1cm en la banda tensa muscular cuya palpación desencadena

un dolor intenso localizado o referido a distancia, que también puede aparecer espontáneamente (Spitznagle, 2014). Los puntos gatillo son resultado de algún trauma muscular o de microtraumas repetidos (Gyang et al., 2013). Un estímulo doloroso visceral mediante un reflejo viscerosomático es capaz de producir cambios sensitivos y motores en piel, fascia y músculo. Esto puede resultar en una contracción muscular mantenida que produce dolor y limitación de la movilidad pelviana provocando una disminución de la función de los músculos pélvicos por lo que se reclutan más músculos para llevar a cabo la función perdida y aumenta en consecuencia la sintomatología. Es lo que podría estar ocurriendo por ejemplo en pacientes con endometriosis y síndrome miofascial (Prather et al., 2007). La patogenia del síndrome miofascial no es clara todavía pero algunos estudios postulan que esa hipertonía muscular mantenida disminuye el suministro de sangre al músculo que puede sufrir isquemia y liberar a su vez mediadores inflamatorios perpetuando el cuadro (Saleet, 2014).

Los músculos del suelo pélvico involucrados son principalmente el músculo elevador del ano y el obturador interno (Meister, 2018).

Diagnóstico

Para diagnosticar correctamente el DPC y encontrar su origen es necesario hacer una anamnesis completa centrándose en las características del dolor (tipo e intensidad, localización, desencadenantes, si lo alivia o empeora algo), antecedentes personales tanto quirúrgicos como de patologías previas (ginecológicas, urológicas, gastrointestinales, fibromialgia, migrañas...), antecedentes obstétricos (número de partos y complicaciones, cesáreas), actividad habitual (el trabajo que realiza, la actividad física o si carga mucho peso), así como la sintomatología asociada.

A la anamnesis hay que añadirle una correcta exploración física incluyendo un apartado de exploración musculoesquelética que nos permitiría encontrar un síndrome miofascial si estuviera presente. Se comienza en bipedestación para observar asimetrías y la marcha, así como alteraciones de la postura de la paciente en sedestación. Es recomendable inspeccionar y palpar la columna lumbar para ver su curvatura y simetría y las articulaciones sacroilíacas y la sínfisis del pubis por si fuesen dolorosas. En decúbito supino se explora la sensibilidad y la fuerza en abdomen, pelvis y miembros inferiores. En posición de litotomía se explora la sensibilidad (puede aparecer alodinia) del vestíbulo y del periné así como el reflejo anal, y se pide a la paciente la realización de una maniobra de Valsalva para detectar posibles prolapsos. Para explorar la fuerza de contracción

se realizará una exploración vaginal unidigital pidiéndole a la paciente que contraiga la musculatura del suelo pélvico y se verá si es capaz de contraer y de relajar, si es capaz de realizar varias contracciones repetidas y si es capaz de mantener la contracción unos segundos. Seguidamente se exploran los músculos del suelo pélvico mediante una palpación intravaginal unidigital, firme pero sin emplear mucha fuerza, comparando los músculos de ambos lados. Para orientarnos imaginaremos que el periné es un reloj y que la uretra se encuentra a las 12 y el ano a las 6. El músculo pubococcígeo se explora introduciendo el dedo unos 5cm y palpando entre las 7h y las 11h en la izquierda y entre la 1 y las 5 en la derecha, el ileococcígeo introduciendo más el dedo y palpando a las 4 y a las 8, el obturador interno dirigiendo el dedo hacia superior y lateral a las 10 y a las 2 y los coccígeos a las 5 y las 7 más profundo. La palpación de los músculos sanos no debería causar dolor por lo que nos fijaremos en la localización de puntos gatillo dolorosos y bandas tensas de contracción musculares. (Gyang et al., 2013)

También se realiza una inspección vaginal mediante espéculo y tacto bimanual ginecológico y tacto rectal si fuera necesario.

La información recogida anteriormente orientará la petición de pruebas complementarias que sean imprescindibles para ayudar al diagnóstico como pueden ser analítica de sangre con hemograma, PCR, Ca 125, cultivo de exudado vaginal o de orina, ecografía abdominopélvica y transvaginal, sangre oculta en heces... Es importante no realizar pruebas sin saber su finalidad ya que hallazgos inesperados pueden complicar más el manejo del caso y llevar a intervenciones innecesarias que pueden complicar el cuadro doloroso, además de aumentar la ansiedad y las expectativas de las pacientes. (Prather et al., 2007).

Tratamiento

El tratamiento del dolor pélvico crónico está basado fundamentalmente en la experiencia clínica y ensayos de tratamientos de otros cuadros de dolor crónico dado que faltan ensayos clínicos con gran número de pacientes y un seguimiento longitudinal apropiado y porque es la manifestación final de patologías de diversa etiología (Tu F.F. y As-Sanie S., 2018). Su manejo incluye tratamiento farmacológico, fisioterapéutico, psicológico y tratamiento mínimamente invasivo o invasivo dependiendo de la intensidad y etiología del dolor, aunque muchas veces este sea multifactorial o de causa desconocida. (Cid, 2006)

El tratamiento farmacológico sigue la escalera analgésica de la OMS: fármacos no opioides como los AINES, opioides débiles y opioides fuertes como la morfina. Aunque los opioides no están recomendados

en dolores crónicos ya que pueden originar situaciones de abuso y dependencia y hasta cuadros de hiperalgesia desencadenada por opioides (Ballantyne, 2017). A estos se pueden unir relajantes musculares, los antidepressivos tricíclicos como la amitriptilina o los antiepilépticos como la pregabalina.

Si el dolor es refractario a estos tratamientos se pasaría a las técnicas mínimamente invasivas como los bloqueos nerviosos o musculares con inyecciones de anestésico y glucocorticoide o de toxina botulínica y la neuromodulación transcutánea. Si siguen sin ser efectivos el siguiente paso sería la neuroablación o la neurolisis percutánea, bloqueos de plexos nerviosos o la estimulación de los cordones posteriores medulares. (Tu F.F. y As-Sanie S., 2018).

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia. Existen varios tipos de toxina según su afinidad por el tejido nervioso (A, B, C, D, E, F y G), siendo la A (BoNT-A), la más afín. La toxina interfiere en la unión de la vesícula sináptica a la membrana nerviosa por lo que impide la liberación de acetilcolina bloqueando la transmisión del impulso nervioso al músculo, así como de neurotransmisores implicados en las vías del dolor suprimiendo así también la sensibilización periférica. Esto queda representado en la imagen 1 de Moga et al., (2018).

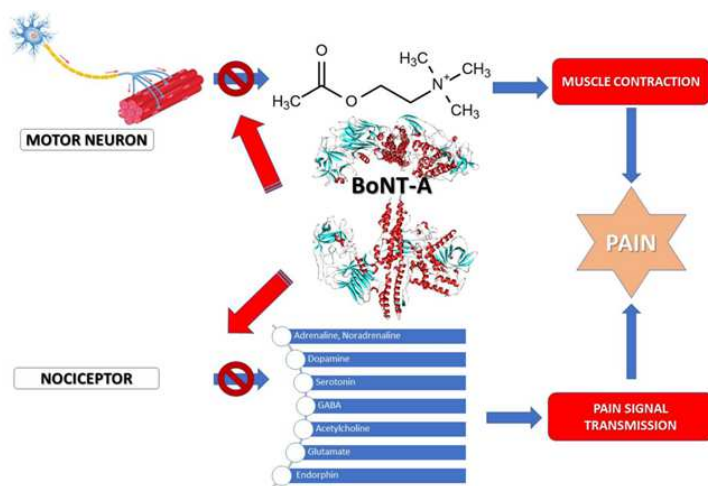


Imagen 1. Mecanismo de acción de la toxina botulínica A en relación al dolor: inhibe la liberación de acetilcolina tanto en la vía sensitiva en el nociceptor evitando la transmisión del dolor como en la vía eferente en la motoneurona evitando la contracción muscular que produce dolor. (Moga et al., 2018)

Algunos pacientes pueden desarrollar una resistencia mediada por anticuerpos tras inyecciones repetidas especialmente si las dosis son elevadas y los intervalos

entre inyecciones cortos, por lo que se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva y esperar unas 8 semanas entre inyecciones.

La toxina se lleva usando desde los años 90 en millones de pacientes cada vez con nuevas indicaciones: alivio del blefaroespasmio, manejo de distonías, hiperhidrosis axilar primaria, profilaxis de la cefalea en la migraña crónica... (Mahajan, 2018). El DPC no está entre las indicaciones de uso aprobadas de la toxina botulínica (AEMPS, 2018), por el momento hay poca evidencia de su eficacia y no hay unanimidad en cuanto a las dosis a utilizar ni los puntos donde inyectar. Pero en los últimos años, en las pacientes con DPC refractarias a los tratamientos antes mencionados, se está utilizando de manera compasiva y experimental en los músculos del suelo pélvico afectados mediante tacto vaginal, neuroestimulación, o guiado por ecografía (Nesbitt-Hawes et al., 2018) obteniéndose resultados satisfactorios que abren una nueva línea de investigación sobre este tratamiento que permitiría aliviar el dolor, disminuir la contractura y facilitar el tratamiento fisioterápico en estas pacientes (Abbott et al., 2006).

Solo se ha realizado un ensayo clínico randomizado doble ciego (Abbott et al., 2006) para el tratamiento del dolor crónico y el espasmo del suelo pélvico en mujeres con toxina botulínica que trataba a la mitad de pacientes con la toxina y a la otra mitad con inyecciones de suero salino. En él se obtuvo una disminución estadísticamente significativa del dolor y de la dispareunia de las mujeres tratadas con las inyecciones de la toxina botulínica y de la dispareunia en las pacientes que recibían placebo, pero aunque el grupo de la toxina botulínica presentó mayor mejoría de la calidad de vida la diferencia entre ambas no fue estadísticamente significativa. Otros estudios realizados son series de casos o estudios de cohortes prospectivas o retrospectivas en los que varía la dosis administrada, la dilución y la técnica con la que se inyecta, si se repiten o no las inyecciones y el intervalo entre las mismas. Muestran mejoría del dolor con el uso de la toxina botulínica pero hay que interpretar estos datos con cautela ya que metodológicamente no son muy robustos. (Zhang et al., 2018)

En estos estudios se describen algunos efectos secundarios como estreñimiento, incontinencia urinaria o fecal y atrofia muscular, pero la mayoría se resuelven espontáneamente. (Purwar y Khullar, 2016)

En el Hospital La Paz la Unidad de Suelo Pélvico así como la Unidad del Dolor tratan a estas pacientes, cuyo dolor es refractario a tratamiento previo, con inyecciones de onabotulinum toxinA (botox) en

forma de uso compasivo del medicamento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Hipótesis de trabajo

La toxina botulínica puede aliviar el dolor pélvico crónico y por tanto ser utilizado como tratamiento adicional en las pacientes que sufren de esta patología.

Objetivos

- Objetivo principal: evaluar la respuesta a las inyecciones intramusculares de toxina botulínica de las pacientes con dolor pélvico crónico.
- Objetivos secundarios:
 - o Analizar si el tratamiento con toxina botulínica mejora el dolor
 - o Analizar si el tratamiento con toxina botulínica disminuye la contractura muscular
 - o Analizar si el tratamiento con toxina botulínica facilita el tratamiento con fisioterapia.
 - o Analizar si la mejoría está relacionada con alguna otra variable (antecedentes, diagnóstico, tiempo de duración del dolor, afectación muscular...)

Metodología

- Diseño del estudio: estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo.
- Criterios de inclusión:
 - Pacientes diagnosticadas de dolor pélvico crónico y dispareunia del servicio de ginecología del Hospital La Paz que hayan sido tratadas con inyecciones de toxina botulínica en los últimos 5 años
- Pacientes incluidas: 31 pacientes.
- Pérdidas: 1 paciente. La segunda consulta para valoración del tratamiento está fuera del tiempo de entrega del trabajo.
- Tamaño de la muestra: 30 pacientes

Procedimiento

En el estudio se han recopilado datos de las historias clínicas en papel y en el programa HCIS de pacientes diagnosticadas de dolor pélvico crónico y dispareunia que han sido tratadas con inyecciones de toxina botulínica en los últimos 5 años. Tras cada tratamiento las pacientes tienen una segunda consulta a los 3-5 meses.

Tras seleccionar las pacientes que cumplían los criterios de inclusión se procedió a recoger una lista de variables una hoja de cálculo Excel diseñada para el estudio. La información recogida posteriormente se traslada a una base de datos del programa informático SPSS.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética Clínica del Hospital Universitario La Paz. Dado el

carácter retrospectivo del estudio, no ha supuesto ningún cambio en el protocolo asistencial ni se ha contemplado la dispensación de consentimiento informado a las pacientes. Se ha garantizado en cualquier caso la protección de sus datos.

Variables

- Variable principal: mejoría subjetiva del dolor tras el tratamiento.
- Variables secundarias:
 - o Diagnóstico.
 - o Edad
 - o Duración del alivio del dolor tras el tratamiento.
 - o Repetición del tratamiento.
 - o Antecedentes personales: endometriosis, fibromialgia, antecedente traumático. o Afectación muscular
 - o Técnica empleada
 - o Efectos secundarios

Análisis estadístico

Utilizando SPSS se expresan las variables cualitativas con las frecuencias absolutas y relativas mediante porcentajes y las variables cuantitativas con sus medidas de centralización y dispersión según sigan o no la distribución normal.

Para ver la asociación entre variables cualitativas se emplea la prueba de Chi². La prueba de t de Student para muestras independientes para ver si hay diferencias con una variable cualitativa y una cuantitativa paramétrica. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se emplea con una variable cualitativa y una cuantitativa no paramétrica.

Se acepta un error alfa del 5%, por lo que se considera una asociación estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se representan datos de las variables cualitativas descriptivas de la muestra.

De las 11 mujeres que presentaron una mejoría sustancial del dolor 9 repiten el tratamiento y 2 no, una por mejoría completa y otra para liberación del nervio pudiendo. De las 10 que notan una mejoría leve 5 sí repiten el tratamiento y 4 no.

De las 9 pacientes que no notan ninguna mejoría 8 no repiten el tratamiento y 1 sí (con la segunda inyección notó una leve mejoría y en las 3 siguientes no mejoró).

En la segunda consulta a la exploración 12 pacientes no presentan contractura 40% habiendo mejorado todas subjetivamente del dolor. 4 siguen presentando contractura 13,33% no habiendo presentado mejoría del dolor 3. No tenemos información de las otras 14 pacientes.

Tras el tratamiento es más fácil la fisioterapia en 10

		Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico	DPC	26	86,7%
	Dispareunia o vulvodinia	4	13,3%
Partos	0	10	33,3%
	≥ 1	20	66,7%
Antecedentes personales	Endometriosis	13	43,3%
	Fibromialgia	5	16,7%
	Trauma ^a	10	33,3%
	Ninguno de los anteriores	9	30%
Puntos dolorosos musculares	Elevador del ano	20	66,7%
	Obturador interno	17	56,7%
	Coccigeo	5	16,7%
	Transverso	2	6,7%
	Piramidal	1	3,3%
Afectación muscular ^b	Local	16	53,33%
	Generalizada	14	46,67%
Técnica	Palpación unidigital	24	80%
	EMG	4	13,33%
	EMG en quirófano	2	6,67%
Mejoría tras tratamiento ^c	Ninguna	9	30%
	Leve	10	33,3%
	Sustancial	11	36,7%
Efectos secundarios	Si	5	16,67%
	No	25	83,33%
Repetición del tratamiento	Si	16	53,33%
	No	14	46,67%

Tabla 1. Variables cualitativas descriptivas de la muestra: diagnóstico, número de partos, antecedentes personales, afectación muscular y mejoría tras tratamiento representadas mediante la frecuencia absoluta y el porcentaje (sobre la muestra de 30 pacientes).

a. Con antecedente personal de trauma nos referimos a algún antecedente traumático en la región pélvica (desgarro en el parto, episiotomía, cirugías de cadera, histerectomías) temporalmente relacionado con la aparición del dolor.

b. La afectación muscular refleja el número de músculos afectados, siendo local uno o dos músculos afectados unilateralmente o un músculo bilateralmente afectado y generalizada 2 o más músculos bilateralmente afectados.

c. La mejoría del dolor es una mejoría subjetiva, siendo leve alguna mejora percibida y sustancial una mejora muy significativa para las pacientes.

pacientes 33,33% de las cuales 4 no habían mejorado subjetivamente del dolor. No tenemos información de la fisioterapia de las otras 20 pacientes.

De los efectos secundarios 3 pacientes presentaron dificultad para la micción y 2 pacientes debilidad de miembros inferiores (una de estas leve incontinencia urinaria y prolapso). En la siguiente consulta ya o presentaban estos efectos, se habían resuelto espontáneamente.

En la Tabla 2 se representan los datos cuantitativos descriptivos de la muestra.

	Mediana	P25, P75	Rango intercuartílico	Mín-Máx
Edad ^a (años)	46,7	38,25 ; 56,5	18,25	31-73
Duración del dolor (años)	9,4	4,75 ; 14,25	9,5	3-21
Duración del alivio tras el tratamiento (meses)	3	2,5 ; 5,5	3	1-9

Tabla 2. Variables cuantitativas descriptivas de la muestra, la edad de las pacientes en años, la duración del dolor en años y la duración del alivio tras el tratamiento en meses, representadas mediante la mediana, percentiles, rango intercuartílico y el mínimo y el máximo.

a. La edad sigue una distribución normal, pero por razones prácticas se representa igual que las otras variables cuantitativas de la muestra que no siguen la normal con la mediana y los cuartiles.

En la Tabla 3 se representan las tablas cruzadas entre mejoría y otras variables cualitativas de la muestra y la significación estadística de la asociación entre ellas obtenida mediante la prueba de Chi².

En el anexo I se incluye la figura 1 como apoyo visual a la tabla 3. En ella se representa la información de la tabla en forma de diagrama de barras apiladas y agrupadas.

No se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico y la mejoría, pero de las 2 pacientes con dispareunia mejoran las 2, con vulvodinia mejora 1 de 2, y las pacientes con DPC mejoran 18 de 26, un 69,2%.

Tampoco se ve asociación estadísticamente significativa entre tener endometriosis o no y mejorar, pero en la muestra se ve que responden más al tratamiento las pacientes sin endometriosis (76,5% frente a 61,5%). Con la fibromialgia y el antecedente traumático ocurre al contrario, responden más las que presentan el antecedente, aunque no se aprecien diferencias estadísticamente significativas.

Las pacientes con fibromialgia o endometriosis o antecedente personal traumático responden más al tratamiento que las que no tienen ninguno de esos antecedentes, pero no se encuentra relación estadísticamente significativa. De las 4 pacientes sin antecedentes (endometriosis, fibromialgia o traumático) que mejoran sustancialmente 3 no tienen ningún otro antecedente aparte de los descritos y de las 3 que no mejoran nada las 3 tienen otros antecedentes.

En cuanto a la afectación muscular sí que se encuentra una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la mejoría, y vemos que responden más las pacientes que tienen una afectación muscular local.

Hemos analizado también la relación entre la aplicación de la toxina con EMG o la dosis por músculo inyectada y la mejoría y no se ha encontrado ninguna tendencia ni asociación estadísticamente significativa.

Se realiza la prueba de t de Student de muestras independientes entre la variable mejoría y la edad de las pacientes (años), y se ve que hay una diferencia de medias de 6,51 IC95% (-2,68 - 15,7): 51,22 años en el grupo que no mejora y 44,71 años en el grupo que mejora, por lo que son más jóvenes en el grupo que mejora. Pero esta diferencia no es estadísticamente significativa por la $p = 0,158$ y el IC que incluye el 0.

		No mejoría	Mejoría leve	Mejoría sustancial	Significación (p)
Diagnóstico	DPC	8 (30,8%)	10 (38,5%)	8 (30,8%)	0,18
			18 (69,2%)		0,81
	Dispareunia o vulvodinia	1 (25%)	0 (0%)	3 (75%)	0,18
			3 (75%)		0,81
Antecedente personal endometriosis	No	4 (23,5%)	5 (29,4%)	8 (47,1%)	0,39
			13 (76,5%)		0,37
	Sí	5 (38,5%)	5 (38,5%)	3 (23,1%)	0,39
			8 (61,5%)		0,37
Antecedente personal fibromialgia	No	8 (32%)	9 (36%)	8 (32%)	0,49
			17 (68%)		0,59
	Sí	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	0,49
			4 (80%)		0,59
Antecedente personal traumático	No	7 (35%)	5 (25%)	8 (40%)	0,38
			13 (65%)		0,39
	Sí	2 (20%)	5 (50%)	3 (30%)	0,38
			8 (80%)		0,39
Ningún antecedente personal anterior	Alguno	6(27,3%)	9(40,9%)	7(31,8%)	0,34
			16(72,7%)		0,58
	Ninguno	3 (37,5%)	1 (12,5%)	4 (50%)	0,34
			5 (62,5%)		0,58
Afectación muscular	Local	2 (12,5%)	7 (43,8%)	7 (43,8%)	0,079
			14 (87,5%)		0,025*
	Generalizada	7 (50%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	0,079
			7 (50%)		0,025*

Tabla 3. Tablas cruzadas entre la variable mejoría tras el tratamiento y las variables de diagnóstico, antecedentes personales (endometriosis, fibromialgia, traumático o ninguno de los anteriores) y la afectación muscular. Se emplea la variable mejoría con 3 categorías (no, leve o sustancial) y con 2 categorías (agrupando mejoría leve con sustancial) para simplificar el análisis y observar si aumenta la significación estadística.

No se aprecia ninguna diferencia significativa entre las medianas del tiempo de duración del dolor del grupo que mejora con el que no mediante la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis (H de Kruskal Wallis 0,167). Las medianas de duración del dolor en años tanto del grupo que mejora como el que no son de 9, y los rangos intercuartílicos de 10.

DISCUSIÓN

El DPC es una patología compleja muy prevalente e infradiagnosticada de la que no siempre se encuentra la causa. Las pacientes que lo sufren ven muy disminuida su calidad de vida y son seguidas por diferentes médicos y prueban múltiples tratamientos a los que no siempre responden, por lo que una pequeña mejoría ya puede ser clínicamente significativa. Muchas de las pacientes refractarias a estos tratamientos presentan síndrome miofascial en los músculos del suelo pélvico y por el mecanismo de acción de la toxina botulínica podrían ver disminuida la hipertonicidad muscular y en consecuencia el dolor también. La hipótesis de trabajo era evaluar si las inyecciones intramusculares de toxina botulínica en estas pacientes aliviaban el dolor y podía usarse por tanto como tratamiento adicional.

En estudios anteriores ya se ve este potencial beneficio. En un ensayo clínico randomizado doble ciego (Abbott,

2006) con 60 mujeres diagnosticadas de DPC y espasmo de los músculos del suelo pélvico a las que se trató o con soluciones de salino o con la toxina botulínica se vio que en el grupo de toxina disminuía significativamente el dolor y la dispareunia y en el grupo placebo únicamente la dispareunia. La calidad de vida mejoraba más con la toxina aunque no se vieron diferencias estadísticamente significativas. En una cohorte prospectiva de 12 mujeres con DPC e hipertonicidad de los músculos del suelo pélvico (Jarvis et al., 2004) se inyectaba Botox a diferentes diluciones bilateralmente y se vio que disminuía la dispareunia y la dismenorrea significativamente y no significativamente la disquecia y el dolor no menstrual. La dilución no influía en los resultados y la calidad de vida de las pacientes mejoraba pero no de manera estadísticamente significativa.

En este trabajo se ha visto también una mejoría subjetiva del dolor de las pacientes en un 70% de ellas, lo que apoya los resultados de Abbot et al y Jarvis et al en la misma dirección.

No hemos encontrado estudios que analicen las diferencias en los resultados según los antecedentes de las pacientes, aunque en el estudio piloto (Jarvis et al., 2004) 10 de las 12 mujeres tenían endometriosis. En este trabajo de manera no estadísticamente significativa se ve que las pacientes con endometriosis responden menos que las que no la tienen. Con la fibromialgia o los antecedentes traumáticos se ve que es al contrario, al igual que el grupo que no tiene ninguno de los 3 antecedentes mencionados mejora menos. No sabemos si de verdad mejoran más o ha sido resultado del azar por el pequeño tamaño muestral, o porque los mecanismos de producción de este dolor con esos antecedentes respondan mejor o porque el grupo sin antecedentes tenga algún otro antecedente no recogido que pueda influir en la respuesta. Sería recomendable seguir analizando las variables de los antecedentes en futuros estudios para predecir qué mujeres se podrían beneficiar más del tratamiento.

En este estudio se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la afectación muscular inicial y la mejoría, mejorando un 87,5% del grupo con afectación local frente a una mejoría del 50% de pacientes con afectación muscular generalizada.

Esto añade otro parámetro clínico que podría ayudar a predecir las pacientes que van a responder más al tratamiento.

En los estudios de Nesbitt-Hawes et al. (2013) y Morrissey et al. (2015) midieron con manometría vaginal las presiones en reposo y en contracción máxima de los músculos del suelo pélvico antes y después de las inyecciones viéndose una disminución de las presiones

tras el tratamiento así como una disminución del dolor. La información en este trabajo respecto a la disminución de la contractura y la facilitación del tratamiento fisioterápico tras las inyecciones no estaba completa en las historias, pero se ve que en 12 pacientes (40%) disminuye la contractura muscular (habiendo mejorado todas del dolor) y 4 (13,33%) siguen con contractura (y sin mejoría del dolor). La fisioterapia es más fácil en 10 pacientes (33,33%), de las cuales 4 sin mejora subjetiva del dolor. Sería esperable como en la línea del trabajo de estos estudios (Nesbitt-Hawes et al., 2013) (Morrissey et al., 2015) que con la información completa hubiese más pacientes con disminución de la contractura y mejoría de la fisioterapia.

Con la información anterior parece que las pacientes sin contractura mejoran del dolor y las que continúan con contractura no mejoran, aunque la fisioterapia es más fácil en pacientes con y sin mejoría subjetiva del dolor. Hay que tener en cuenta esto en el seguimiento de las pacientes pues aunque el tratamiento no suponga un beneficio directo sobre el dolor podría redundar en una mejoría para la paciente tras la fisioterapia. Puede deberse a que en estas pacientes la toxina actúa en la relajación muscular sin afectar esto a las vías del dolor.

En cuanto a los efectos secundarios 3 pacientes presentaron dificultad para la micción y 2 debilidad en miembros inferiores (una de ellas con leve incontinencia). En otros trabajos (Purwar y Khullar, 2016) se describen efectos secundarios similares: agravamiento o aparición de incontinencia tanto urinaria como fecal y retención urinaria o estreñimiento desapareciendo todos espontáneamente al igual que en las pacientes de este estudio. Estos efectos están relacionados con el mecanismo de acción de la toxina pero no sabemos si están relacionados con la dosis inyectada o con el sitio exacto de punción. Sería conveniente estudiarlo, aunque por el momento con la clínica descrita parece asumible la continuación del uso de la toxina pese a estos efectos en relación al potencial beneficio.

En el estudio de Adelowo et al (Purwar y Khullar, 2016) las mujeres que mejoraron recibieron otra dosis de toxina botulínica. En nuestro trabajo de las 11 pacientes que mejoran sustancialmente 9 repiten el tratamiento y 2 no, una por mejoría completa y otra porque se decide probar una terapia alternativa mediante la liberación del nervio pudiendo. De las otras que mejoran la mitad aproximadamente repiten y de las que no mejoran solo una repite. De las mujeres que repiten el tratamiento no se pueden predecir los resultados, cada una responde de manera diferente sin seguir un patrón en el tiempo. El efecto de la toxina es temporal por lo que las pacientes pueden beneficiarse de inyecciones repetidas en

distintas consultas. Deben tener un seguimiento para poder detectar efectos adversos o falta de respuesta al tratamiento ya que como se ha expuesto anteriormente pueden generarse anticuerpos que disminuyan el efecto de la toxina, aunque alguna de las pacientes de este estudio ha recibido más de 10 sesiones de tratamiento sin ver disminuido el efecto.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es que al ser retrospectivo tiene más susceptibilidad a sesgos y menor validez que un estudio prospectivo. Por ejemplo al recopilar datos no había un documento estandarizado en las historias para la recogida de información sobre la clínica del dolor, el tratamiento de las pacientes y su seguimiento. En algunas ocasiones se empleaba un cuestionario muy extenso por lo que no siempre estaba enteramente cumplimentado. Sería por ello de gran utilidad la creación de cuestionarios internacionales simplificados para la valoración del DPC y su seguimiento que puedan facilitar estudios posteriores.

Por otra parte las pacientes consultan a múltiples especialistas y siguen diferentes tratamientos por lo que al estudiar el efecto de un único tratamiento los resultados pueden variar debido a las cointervenciones, y en muchas ocasiones toda esta información de diferentes profesionales no queda recogida en una sola historia.

Así mismo pese a ser la Paz un hospital que recibe pacientes con esta patología desde diversos puntos de la geografía española, la muestra de este estudio es pequeña como para tener una buena potencia estadística y encontrar resultados estadísticamente significativos. Podrían obtenerse datos más sólidos al realizar un estudio multicéntrico y prospectivo que abarcase un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica puede aliviar el dolor en las pacientes con DPC y síndrome miofascial refractario a otros tratamientos, aunque no en todas las pacientes.

Se pueden asumir los efectos secundarios en relación al potencial beneficio por lo que podría emplearse como tratamiento adicional pero no único.

Tras el tratamiento muchas pacientes presentan menos contractura a la par que menos dolor y es más fácil la fisioterapia, pero no contamos con la información completa al respecto.

Según el diagnóstico parece que las mujeres exclusivamente con dispareunia o vulvodinia pueden beneficiarse más de este tratamiento que aquellas con cuadros dolorosos más complejos.

Así mismo mejoran más de manera significativa las

pacientes con una afectación muscular más local, que las mujeres con una afectación más generalizada.

No se encuentra ninguna relación estadísticamente significativa entre los antecedentes y la mejoría, pero parece que las pacientes con endometriosis responden menos y con fibromialgia o antecedente traumático más. Igualmente parece que las pacientes con más edad responden menos.

No influye el tiempo de duración del dolor en la respuesta de las pacientes.

Debido al pequeño tamaño muestral de este estudio y las consiguientes limitaciones sería conveniente la realización de más estudios con este tratamiento, prospectivos y con mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD. et al (2006): "Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial", *Obstet Gynecol*, 108(4), pp. 915-23.
- Ahangari, A. (2014): "Prevalence of chronic pelvic pain among women: An updated review", *Pain Physician*, 17, pp.141-147.
- Cid J. (2006): "Dolor Pélvico crónico", *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 1, pp. 29-39.
- Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, et al (2004): "Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles", *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol*, 44(1), pp. 46-50.
- AEMPS (2018), Ficha técnica Botox CIMA. [online] Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.html.pdf> [25 de abril del 2019]
- Ballantyne JC (2017): "Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions", *Anesth Analg*, 125(5), pp.769-1778.
- Gyang A., Hartman M. y Lamvu G.(2013): "Musculoskeletal Causes of Chronic Pelvic Pain. What a Gynecologist Should Know", *Obstetrics and Gynecology*, 121 (3), pp. 645-650.
- Mahajan ST. (2018): "Use of botulinum toxin for treatment of non-neurogenic lower urinary tract conditions" *UpToDate* [online] Disponible en <<https://www.uptodate.com/contents/use-of-botulinum-toxin-for-treatment-of-non-neurogenic-lower-urinary-tract-conditions>> [2 de marzo del 2019].
- Meister MR, Shivakumar N, Sutcliffe S. et al. (2018): "Physical examination techniques for the assessment of pelvic floor myofascial pain: a systematic review", *Am J Obstet Gynecol*, 219(5), p. 497.
- Moga MA, Dimienescu OG, Balaan A. et al (2018): "Therapeutic Approaches of Botulinum Toxin in Gynecology", *Toxins*, 10(4), p. 169.
- Morrissey, D., El-Khawand, D., Ginzburg, et al. (2015). "Botulinum toxin A injections into pelvic floor muscles under electromyographic guidance for women with refractory high-tone pelvic floor dysfunction: a 6-month prospective pilot study", *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg*, 21(5), pp. 277-282.
- Nesbitt-Hawes EM., Dietz HP y Abbot JA (2018): "Four-dimensional ultrasound guidance for pelvic floor Botulinum toxin-A injection in chronic pelvic pain: a novel technique", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51 (3), pp. 396-400.
- Nesbitt-Hawes EM., Won H. y Jarvis S.K., (2013): "Improvement in pelvic pain with botulinum toxin type A - Single vs. repeat injections", *Toxicon*, 63, pp. 83-87.
- Ness RB., Soper DE., Holley RL, et al (2002): "Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial", *Am J Obstet Gynecol*, 186(5), pp. 929-37.
- Pérez Arellano JL. (2013): "Parte 10: fisiopatología y patogenia general del sistema nervioso", *Manual de Patología general. 7a edición*, Barcelona, Elsevier, pp. 578-584.
- Prather H., Monaco T y Dugan S.A. (2007): "Recognizing and Treating Pelvic Pain and Pelvic Floor Dysfunction", *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 18, pp. 477-496.
- Purwar B. y Khullar V. (2016): "Use of Botulinum Toxin for Chronic Pelvic Pain", *Womens Health (Lond)*, 12(3), pp. 293-296.
- Rana N., Drake MJ., Rinko R. et al (2018): "The fundamentals of chronic pelvic pain assessment, based on international continence society recommendations", *Neurourol Urodyn*, 37(S6), pp. S32-S38.
- Saleet Jafri M. (2014): "Mechanisms of Myofascial Pain", *Int Sch Res Notices*, 2014, p. 523924.
- Spitznagle TM y Robinson CM. (2014): "Myofascial pelvic pain", *Obstet Gynecol Clin North Am*, 41, p. 409.
- Tu FF y As-Sanie S. (2018): "Treatment of chronic pelvic pain in women" *UpToDate* [online]. Disponible en <<https://www.uptodate.com/>

contents/treatment-of-chronic-pelvic-pain-in-women/print > [2 de marzo de 2019]
 22. Williams RE, Hartmann KE, Sandler RS. et al. (2005): "Recognition and treatment of irritable

bowel syndrome among women with chronic pelvic pain", Am J Obstet Gynecol, 192, p.761.
 23. Zhang Y. y Smith CP. (2018) "Botulinum toxin to treat pelvic pain", Toxicon, 147(1), pp. 129-133.

ANEXO I

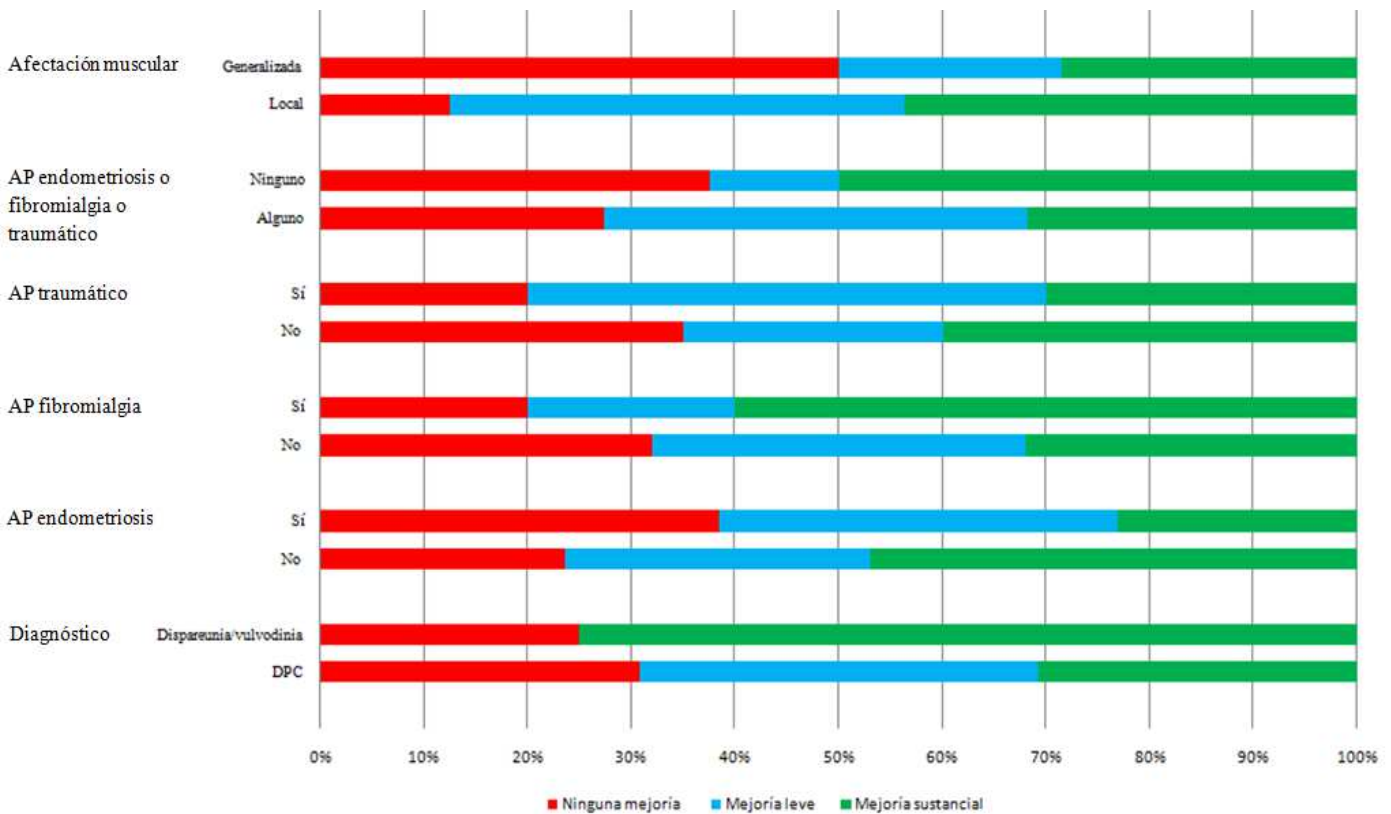


Figura 1. Representación de la información de las tablas cruzadas con la prueba de χ^2 entre la variable mejoría tras el tratamiento y las variables de diagnóstico, antecedentes personales (endometriosis, fibromialgia, traumático o ninguno de los anteriores) y la afectación muscular. En el eje de abscisas se representa el porcentaje de pacientes de 0% a 100%. En el eje de ordenadas se representan las distintas variables cualitativas. Con el color rojo se representa el porcentaje de pacientes sin ninguna mejoría, en azul aquellas con una mejoría leve y en verde con una mejoría sustancial.



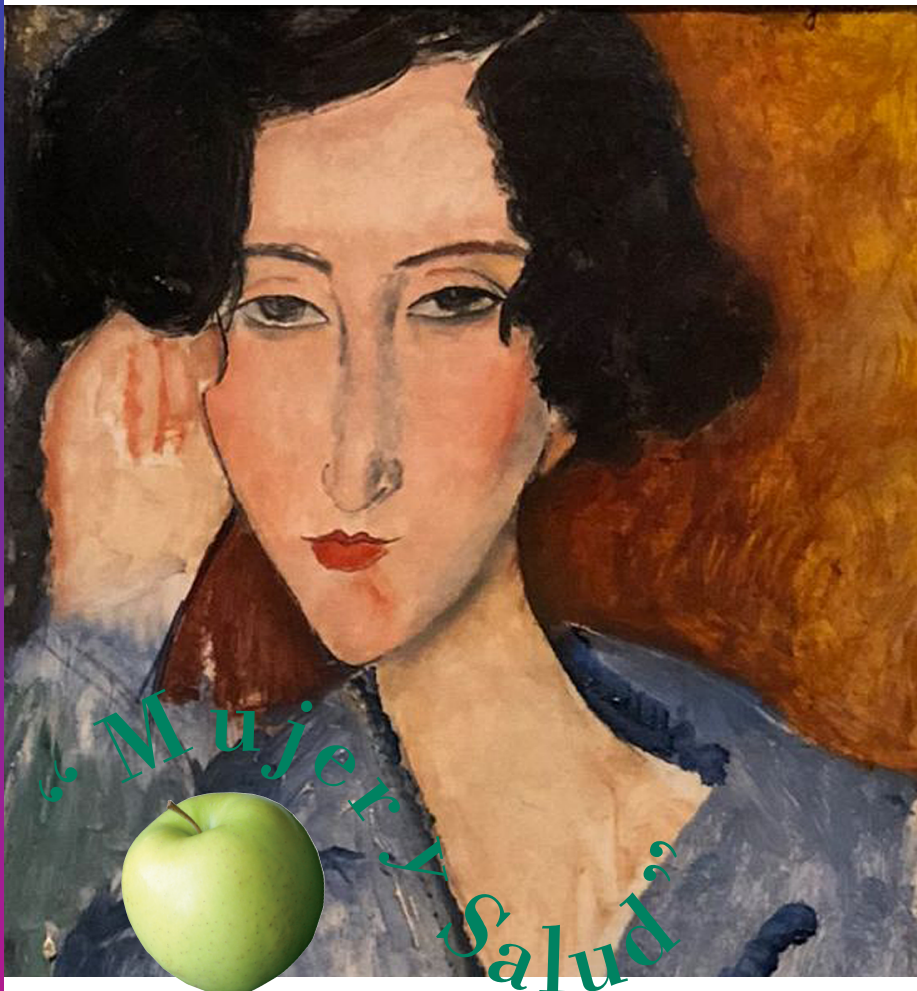
XXIII

Curso de Formación Continua
del Grupo **GEMMA**

16 y 17 de Noviembre de 2023

AULA MAGNA Pabellón Docente

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Ibiza, 45 - Madrid



SaludMadrid

**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

Revisión de conjunto

De Clíto a cómo fortalecer a la mujer en el siglo XXI

From clíto to how to strengthen the woman in XXI century

Conde-Sánchez AJ, Contreras-García AM, Fernández-Martínez JC, Gómez-Moreno G, Soudan-Al Haffar T

Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada (España)

RESUMEN

Desde patologías endocrinas hasta la sexualidad y el bienestar emocional, la mujer presenta diversos obstáculos que impiden una evolución y calidad de vida satisfactoria. Es importante atacar los principales problemas que la edad acarrea en la mujer, asegurando una adecuada adaptación. En este ensayo hablamos de problemas menopáusicos, degeneración cardiovascular y ósea, problemas sociales que incluyen maltrato y violencia, con toda la perturbación emocional que conlleva y sin menospreciar la importancia de una correcta educación respecto a la sexualidad y reproducción, luchando contra las fuentes de desinformación en la era de la información.

Palabras clave: Calidad de vida. Mujer. Menopausia. Violencia. Sexualidad. Reproducción.

ABSTRACT

From endocrine pathologies to sexuality and emotional well-being, women present various obstacles that prevent a satisfactory evolution and quality of life. It is important to address the main problems that come with age and ensure an adequate adaptation. In this essay we are talking

about menopausal problems, cardiovascular and bone degeneration, social problems including mistreatment and violence, with all the emotional disturbance that entails and without underestimating the importance of a correct education regarding sexuality and reproduction, fighting against the sources of misinformation in the information age.

Key words: Quality of life. Woman. Menopause. Violence. Sexuality. Reproduction.

Clíto, hija de Evenor y Leucipe en la mitología griega, quedó huérfana a la edad de casarse. Poseidón, dios de los Mares, se enamoró de Clíto, y en su afán de proteger a la amada, fortificó y enriqueció la Atlántida, de la que era heredera y soberana. Clíto vivió rodeada de lujos y, sin embargo, y tras dejar numerosa descendencia, su final fue desconocido y oscuro. Con el título de este ensayo pretendemos enfatizar el cambio de paradigma, todavía necesario, que se tiene que producir para lograr en las mujeres del siglo XXI una salud plena. Están descritos los pilares médicos sobre los que debe asentarse nuestra estrategia, si bien queda mucho por hacer. Con ese propósito, planteamos mejoras que, desde nuestro punto de vista, se deberían comenzar a aplicar ya en el año 2023.

ESTRÓGENOS Y CIRCULACIÓN

El hipostrogenismo a lo largo del tiempo se manifiesta como un cambio en el perfil lipídico, aumento de la susceptibilidad del sistema renina-angiotensina-aldosterona que justifica un incremento de la tensión arterial y mayor incidencia de fenómenos trombóticos. Puesto que la primera causa de defunción en mujeres son las enfermedades del sistema cardiocirculatorio, hemos

CORRESPONDENCIA:

Gerardo Gómez-Moreno

Facultad de Medicina, Universidad de Granada
Avenida de la Investigación, 11,
18016 Granada (España).
gerardogomez70@correo.ugr.es

considerado fundamental revisar este aspecto en un intento de abordar una mejora en la calidad de vida de la mujer.

La mujer antes de la menopausia, en comparación con los varones de su edad, presenta mejor perfil lipídico, menor incidencia de hipertensión arterial y de aterosclerosis. No obstante, tras la menopausia su situación cardiovascular sufre un rápido menoscabo. Se considera la deprivación estrogénica responsable del incremento de riesgo de eventos cardiovasculares, mayor cuanto más temprano se inicie esta etapa. El estradiol (E2) es capaz de inducir la producción de óxido nítrico (vasodilatador), acelerar la reparación de las lesiones sobre el endotelio y prevenir la aterosclerosis. El envejecimiento disminuye la expresión del receptor estrogénico en la membrana del endotelio vascular, por lo que la suplementación estrogénica es menos efectiva a lo largo de los años. Además, el E2 se produce a nivel ovárico procesando colesterol LDL como sustrato, de ahí que el cese de producción estrogénica justifique un mayor porcentaje de LDL, pues no se consume, aumentando el riesgo cardiovascular.

Dichos efectos, que parecen perdidos irremediablemente una vez se alcanza la menopausia, quizá puedan ser rescatados. Se ha descubierto que se obtendrían efectos protectores sobre arterias sanas, siempre y cuando la terapia estrogénica se iniciara en la primera parte de la menopausia (timing hypothesis). En mujeres jóvenes con menopausia con menor tiempo de exposición a la deprivación estrogénica, un tratamiento de aproximadamente cinco años, con terapia hormonal sustitutiva ha mostrado reducir la incidencia de eventos coronarios. La intervención temprana permite mejorar la calidad de vida y evitar eventos cardiovasculares en los primeros estadios de la menopausia.

Como posibles alternativas a la terapia sustitutiva convencional, se han estudiado los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs). Concretamente, el tamoxifeno se comporta como un agonista de E2 en hueso, útero y vasos sanguíneos y disminuye el riesgo de infarto de miocardio, aunque no mejoran los síntomas vasovagales del climaterio. El estetrol ha demostrado proteger frente a aterosclerosis, contra la hipertensión inducida por angiotensina II. Los receptores sobre los que actúa son nucleares, que se preservan a lo largo del tiempo, a diferencia de los de membrana. Las isoflavonas han mostrado eficacia en el tratamiento del síndrome climatérico leve-moderado, sin repercusiones sobre endometrio o mama, y sí sobre hueso y prevención de enfermedades cardiovasculares.

La terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta la calidad de vida aliviando los síntomas más relevantes

de la menopausia: sofocos, síntomas urogenitales, insatisfacción sexual, fracturas o diabetes. Consideramos que es una opción segura para mujeres que presenten sintomatología, lleven menos de 10 años con menopausia o tengan menos de 60 años, siempre y cuando carezcan de contraindicaciones como cáncer de mama activo o antecedentes personales de trombosis/ictus. Insistimos en que la edad no es un factor limitante para la THM. Los beneficios superan los riesgos para la mayoría de las mujeres con menopausia sintomática por debajo de los 60 años. En mayores de 60, solo aliviaría síntomas de sofocos o atrofia vaginal, mientras que el riesgo cardiovascular se vería significativamente incrementado. Sus efectos secundarios a veces se toleran mal, por lo que se ha de individualizar su recomendación. Se ha de tener en cuenta que el uso de progesterona condiciona una mayor aparición de cáncer de mama, lo que no ocurre interviniendo únicamente con estrógenos.

La cuestión actual es cómo actuar. Hay muchos estudios, con muchos tipos de terapias hormonales, dosis, condiciones... No parece haber un consenso general claro, pero parece existir una tendencia al uso de terapias hormonales. Los profesionales sanitarios deberán individualizar las terapias, basadas en factores clínicos y las preferencias de la mujer. No parece descabellado empezar a informar, al igual que se les informa actualmente de las mamografías, de la existencia de esta rama terapéutica que podría favorecer su calidad de vida y evitar eventos indeseables.

La mujer, en su transición a la menopausia, es un todo. No podemos descuidar los importantes cuidados básicos y la dieta. Ésta ha de ser proteica e hipocalórica con un correcto aporte de omega-3, dado su carácter cardioprotector. Hay que suplementar con vitamina D si existe deficiencia, pues se afecta el balance calcio-fósforo en sangre y, por tanto, la masa ósea, incrementando el riesgo de fracturas. El ejercicio físico es fundamental, no solo para mejorar el estado de ánimo, sino para reforzar el sistema osteomuscular y así ralentizar la pérdida de masa ósea lo máximo posible; sin menospreciar el impacto beneficioso que supone sobre el estado metabólico lipídico. ¿Quién motiva o está pendiente de la realización de estas medidas? En cualquier caso, debemos ofrecer todo el apoyo posible ante este estado fisiológico de vulnerabilidad y no desestimar cualquier molestia o dolencia que pueda sufrir. Al fin y al cabo, estamos luchando por la salud de la mujer.

La situación se banaliza hasta el punto de que las mujeres y muchos profesionales sanitarios consideran "normales" los riesgos y carencias que la menopausia conlleva. Por desgracia, la mujer se conforma con una situación de malestar porque les han dicho que les

corresponde por la edad que tienen. Se debería incidir más en estos temas, aclarar más las dudas que tenemos respecto a la actuación sanitaria por el bienestar de las mujeres ante esta situación, establecer un consenso de actuación y recomendaciones en guías de práctica clínica.

SALUD MENTAL EN LAS MUJERES: BRECHA DE GÉNERO Y VIOLENCIA

Según la Encuesta Nacional de Salud de España de 2017 (ENSE, 2017), el 14,1% de las mujeres fueron diagnosticadas de trastornos mentales, mientras que el porcentaje de hombres era del 7,2%. Esto es inaceptable. De por sí, es ya inaceptable que haya semejante prevalencia de trastornos mentales en la población española. Sin embargo, ¿es realmente esta diferencia entre mujeres y hombres algo que debemos tolerar hoy en día? Vamos a ver las causas de estas abrumadoras cifras y cómo podríamos resolver este trascendental problema.

Dejemos clara la evidencia y, en general, algo sobre lo que va a ser difícil actuar: las diferencias fisiológicas. Un importante factor que ha demostrado ser influyente para el desarrollo de trastornos mentales en mujeres es la actuación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, cuya respuesta ante estímulos estresantes es mucho más intensa que en los hombres. No podemos (al menos técnica y éticamente) cambiar estos hechos actualmente. Lo que sí que tenemos es la posibilidad de actuar en otros ámbitos que influyen de forma más importante: la violencia y el perfil psicológico.

En nuestra sociedad, la mujer sufre continuamente un amplio abanico de tipos de violencia: psicológica, sexual, física, social, económica... Las mujeres que han padecido violencia tienen un 40% más de riesgo de desarrollar alguna patología, tanto mental como física, respecto a las mujeres que no la han sufrido. Cabe recalcar que estas víctimas también presentan con mayor frecuencia trastorno de estrés postraumático, ansiedad y depresión. La violencia social y, en especial, la económica, dependen, en su mayoría, de las acciones que tomen los gobiernos y organismos empresariales. Por tanto, aunque nos duela, éstas constituyen un campo en el que los sanitarios podemos hacer más bien poco, por lo que analicemos otros tipos de violencia en los que sí podemos intervenir: las violencias física, sexual y psicológica.

Hay factores psicológicos de riesgo que predisponen a las mujeres a ser víctimas de violencia y a los hombres a perpetrarla, los cuales nos pueden servir para la identificación de los mismos:

Las nacidas en familias sobreprotegidas suelen sufrir más episodios de violencia porque han estado “en su burbuja” durante mucho tiempo. Además, los estereotipos tradicionales de género, la victimización previa, las

respuestas previas a la coerción y el historial de citas anteriores serían factores predisponentes para sufrir una posible agresión sexual.

Los factores que favorecen que un hombre agrede sexualmente son: inmadurez, irresponsabilidad social, roles de género tradicionales, bajo nivel educativo y la presión social de un grupo con miembros exclusivamente masculinos.

La violencia puede conllevar el intento de suicidio como consecuencia final de la depresión, fruto de todos los factores antes mencionados. Los hombres tienen una mayor tasa de suicidio consumado que las mujeres, pero éstas realizan más intentos que los hombres, porque los intentos no consumados son más “de mujeres” e “innobles”, asociando un rol de “nobleza” y “honor” a los hombres. Otro ejemplo de esto es que la mayoría de las actividades de ocio se atribuyen más al género masculino que al femenino. Aunque es cierto que cada vez este impacto se reduce más, todavía la gente deposita más confianza en los hombres que tradicionalmente han ocupado trabajos “de hombres” que en las mujeres que los desempeñan (como en la profesión de médico).

Uno de los objetivos de mejorar la salud mental de las mujeres en general es ayudarlas a tener una mente resiliente y darles las herramientas necesarias para su empoderamiento, aparte de favorecer la igualdad social entre géneros. Como galenos, vamos a centrarnos en lo que podemos hacer: la identificación de las víctimas.

¿Habrá que hacer una consulta especializada en violencia de género? En nuestra opinión, no. El mero hecho de que las mujeres fuesen al médico podría hacer pensar automáticamente a los agresores que los van a delatar, lo cual solo aumentaría las amenazas y, a largo plazo, no serviría de nada. Sin embargo, no todo es oscuro: hacer más conscientes a los médicos de que la violencia es un problema de importancia y potenciar la identificación de las víctimas en forma de “cribado”, aunque no ayudará a resolver todas las causas de la violencia, sí que sería una medida factible por nuestra parte. Esto nos ayudaría a identificar potenciales víctimas de violencia; mejor pasarse que no llegar. Hay que indagar, no solo en signos de violencia física, sino también en las relaciones y dinámicas de pareja y en su vida sexual. Los profesionales sanitarios deberían recibir cursos para saber actuar ante estas situaciones. Al identificar estos casos, los médicos tienen que conocer los protocolos para garantizar la seguridad y bienestar emocional de estas víctimas, además de dar parte a asuntos sociales para que se estudie el caso debidamente. En nuestra opinión, además, sería conveniente identificar los perfiles psicológicos típicos de los agresores, analizando las características de su cultura, personalidad y posible psicopatología. Esto, unido a

preguntar por las relaciones de pareja de las pacientes (siempre y cuando ellas quieran dar esta información), ayudaría a estar más en vigilancia de posibles futuros perpetradores de violencia y poder detectar los casos con suficiente antelación. La prevención, como siempre, es fundamental para acabar con este fenómeno injusto, innecesario y evitable.

SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

La educación sexual, como piedra angular de la prevención primaria debería ser una práctica real e instaurada tanto en centros de enseñanza como de salud, si bien parece que en el año 2023 esto no es así. Sería recomendable que la educación sexual se fundamentara en una información seria y orientada en las diferentes etapas de la vida de la mujer, que condicionará el número de años que vivan y la calidad de vida de éstos.

En la pubertad hay dos temas cruciales en la salud sexual de la mujer: prevenir infecciones de transmisión sexual y evitar embarazos no deseados. La información consistiría en dar las herramientas suficientes a la mujer para que pueda tomar decisiones de forma consciente, libre y racional. Insistir en que la utilización del preservativo es un método inteligente para la prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazos no deseados, que ellas deciden cuál es el método anticonceptivo mejor para su salud. La vacunación frente al virus del papiloma humano antes de iniciar relaciones sexuales a mujeres y hombres es fundamental en el siglo XXI.

El embarazo es considerado una etapa, aunque fisiológica, sensible y vulnerable para la mujer. Prestar atención a la posibilidad de aparición de diabetes, hipertensión arterial, aumento de peso y enfermedades cardiovasculares nunca debe faltar en esta etapa. En muchos lugares del mundo se siguen considerando un mero vehículo para el futuro neonato y rara vez se tiene en cuenta la salud de la mujer en el proceso. Más de la mitad de los obstetras y ginecólogos le dan más importancia al feto que a la propia madre. ¿Qué medidas podríamos considerar para fomentar la salud materna durante este periodo? ¿Cuándo dejaremos de lado esa visión de “vehículo” para centrarnos en la persona que tenemos delante? Deberíamos garantizar la calidad de vida de las mujeres embarazadas, su bienestar y deseo personal, además de tener consultas de aborto seguras y bien controladas.

En lo respecta a la menopausia, destacamos un artículo de Gema García sobre la actividad de Beatriz Hernández (ingeniera y consultora freelance), propulsora del movimiento “Menopause rEvolution” del que hemos elegido esta frase: “Ni leyenda negra, ni flores mustias. El fin del periodo fértil en la mujer marca el comienzo de una etapa maravillosa que debe de ser desdramatizada

de una vez por todas”. Reforzando nuestra propuesta, se subraya: “si [Beatriz] hubiera sabido antes todo lo que ha aprendido, habría sido consciente mucho antes y habría implementado algunos hábitos de vida antes hace años. Por eso, es importante concienciar de la importancia de perimenopausia”. Mucho por hacer...

Desde nuestro modesto punto de vista, proponemos la creación de una consulta que podría denominarse “Salud de la Mujer” en los Centros de Salud. Su función sería informar a las mujeres a lo largo de su vida, es decir, realizar prevención primaria con un seguimiento en sus diferentes etapas. Actualmente, el médico de atención primaria suele ejercer esa función de forma inespecífica. Por tanto, nosotros proponemos que, activamente, atendamos a las mujeres y que constituya un plus a la práctica habitual. Es cierto que esto podría ser utópico, porque es bien sabido que para que haya un programa y pueda llevarse a cabo debe haber una dotación económica. Esto se obviaría con la siguiente propuesta: ¿por qué no podría ser coordinado por una tutora o tutor docente y que fuese llevado por alumnado R0? Se podría defender con esta frase: “si conoces la fisiología, puedes hacer prevención primaria”. ¿Una alumna o alumno de 6º de Medicina saben fisiología? La respuesta es que se supone. Cerca del 80% de las consultas respecto a la Salud de la Mujer podrían ser resueltas con el conocimiento básico del ciclo ovárico, conocimiento que alumnas y alumnos de Medicina tienen. Por tanto, si esta suposición es cierta, ¿sería disparatado crear una consulta de “Salud de la Mujer”? De este modo, no se sobrecargaría el sistema con más horas de trabajo y formaría parte del periodo de formación en 6º de Medicina. Lo cierto es que son muchos los años, páginas escritas y horas dedicadas a hablar de la importancia de la prevención, y creemos humildemente que debemos aplicar la máxima aristotélica: pasar de la potencia al acto. Estamos en el siglo XXI, año 2023. Hay que hacer algo tangible, rápido y efectivo para mejorar la calidad de vida de la mujer.

En los centros de enseñanza, ¿sería quijotesco impartir una asignatura de “Educación Sexual”? Hoy en día, mucha información del ámbito sexual se obtiene en Internet y, aunque haya información verídica, otra mucha puede ser catastrófica y “mal orientar”, lo que constituye un auténtico tsunami de desinformación en la era de la información. ¿Quién impartiría la asignatura de “Educación Sexual”? Graduados en Magisterio que tuviesen una asignatura específica impartida por ginecólogos y psicólogos como un primer paso antes de incorporarlo como materia en colegios e institutos. Creemos que los temarios sobre educación sexual no pueden limitarse al aparato genital femenino y masculino. ¿Es difícil alcanzar esta propuesta? Las sociedades científicas y los colegios profesionales tendrían mucho

que decir, así como las Universidades. Queremos destacar que la Educación Sexual deberá ser igual de importante en el hombre que en la mujer, pues afectará a ambos llegado el punto.

Finalmente, y no menos importante, en plena vorágine de la era de la información, debemos luchar contra el peligro de las redes sociales, en las que influencers que no tienen conocimiento ni bases científicas dan recomendaciones sobre salud sexual a la mujer. Es un tema muy serio que, a estas alturas de siglo, se debería intentar atajar, aunque no es fácil, pues el daño que están haciendo puede tener consecuencias muy graves en la salud en general y, más concretamente, en la de la mujer.

Si no puedes con el enemigo, únete a él. La mayoría de influencers se mueve por estímulos económicos y fama, por lo que podría resultar difícil encontrar y fomentar una relación colaborativa con los profesionales. Una posible propuesta sería establecer pequeños eventos en los que los influencers acompañados de profesionales de la salud, se dediquen a resolver las dudas que muchas/os seguidoras/es puedan tener en relación con la salud sexual y reproductiva.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara por su asesoramiento y recomendaciones en la elaboración de este trabajo, que forma parte de la investigación del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020;12(1):202.
2. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(4):363-6. Erratum in: *J Gen Intern Med*. 2008;23(10):1728.
3. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
4. Davezac M, Buscato M, Zahreddine R, Lacolley P, Henrion D, Lenfant F, et al. Estrogen receptor and Vascular Aging. *Frontiers in Aging*. 2021;2.
5. Tresguerres, Jesús A. F., Cachafeiro, Victoria, Cardinali, Daniel P., Delpón, Eva. Capítulo 83: Reproducción II: eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. In: Fernández-Tresguerres, Jesús A., editor. *Fisiología humana*. 5th ed. New York, NY; 2020.
6. Defunciones según causa de muerte [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. 2022 [citado 22 marzo 2023]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2021.pdf
7. Goldfarb ES, Lieberman LD. Three Decades of Research: The Case for Comprehensive Sex Education. *J Adolesc Health*. 2021;68(1):13-27.
8. Xue S, Kemal O, Lu M, Lix LM, Leslie WD, Yang S. Age at attainment of peak bone mineral density and its associated factors: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014. *Bone*. 2020;131:115163.
9. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4):603-12.
10. Salud de la mujer [Internet]. Junta de Andalucía. 2023 [citado 26 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/temas/familias-igualdad/mujeres/salud.html>
11. Beatriz Hernández, creadora de ‘Menopause rEvolution’: “Una menopausia bien llevada, sin síntomas o tratada adecuadamente, puede ser una liberación total” [Internet]. ELMUNDO. 2023 [citado 4 marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/vida-sana/bienestar/2023/03/01/63ff44ca21efa018548b45bc.html>
12. Conry JA. Women's health across the life course and opportunities for improvement: Every woman, every time, everywhere. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160 Suppl 1:7.
13. Lam C, Roman B. When Granny Is the Wolf: Understanding and Approaching College-aged Female Victims of Acquaintance Rape. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(8):18-26.
14. Canetto SS, Sakinofsky I. The gender paradox in suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1998;28(1):1-23.
15. Depression in women: Understanding the gender gap [Internet]. Mayo Clinic. 2023 [citado 22 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/depression/art-20047725>
16. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):8-9.
17. Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. Sanidad. 2017 [citado 22 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.html>

Caso Clínico

Embarazo ectópico cervical: diagnóstico y tratamiento

Cervical ectopic pregnancy: diagnostic and treatment

Server Gozález J, Pardo Estévez A, Meseguer Berroy A, Sánchez Cuello J, Carmona Moral JV

Hospital Universitario Francesc de Borja. Gandía. Valencia

RESUMEN

El embarazo ectópico cervical supone un 1% de todos los embarazos ectópicos y debido al escaso número de casos y series reportadas, no existe un claro consenso entre las diferentes opciones terapéuticas.

Presentamos el caso de un embarazo ectópico cervical de difícil manejo, en el que la combinación de tratamiento médico con metotrexate en régimen de multidosis y un procedimiento mínimamente invasivo ha resultado ser segura y eficaz y puede aportar una alternativa que evite procedimientos más complejos.

Palabras clave: Embarazo ectópico cervical, sangrado vaginal, beta-hCG, metotrexate, punción-aspiración.

ABSTRACT

Cervical ectopic pregnancy accounts for 1% of all ectopic pregnancies and due to the small number of cases and series reported, there is no clear consensus between the different therapeutic options.

We present the case of a difficult-to-manage cervical ectopic pregnancy, in which the combination of medical treatment with methotrexate in a multidoses regimen and a minimally invasive procedure has proven to be safe and

effective and can provide an alternative that avoids more complex procedures.

Keywords: Cervical ectopic pregnancy, vaginal bleeding, beta-hCG, methotrexate, puncture-aspiration.

INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico cervical es una forma muy poco frecuente de ectópico, en el que el saco implanta en el canal endocervical.

El primer diagnóstico ecográfico fue publicado por Raskin en 1978¹.

Supone menos del 1% de todos los embarazos ectópicos² (1/9000 gestaciones³). Es más frecuente tras técnicas de reproducción asistida (2% de todos los ectópicos tras TRA⁴).

La etiología es desconocida. Entre los factores de riesgo destacan la cirugía cervical o uterina (legrados y cesáreas)⁵.

Su mayor riesgo es la hemorragia, que a menudo es profusa e incontrolada. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son vitales para evitar la necesidad de una histerectomía⁶.

El síntoma más frecuente es el sangrado genital acompañado, en un tercio de los casos, de dolor o sensación de calambres en hipogastrio. La presentación en forma de dolor, sin sangrado, es muy poco frecuente.

Raramente, en casos precoces, pueden ser asintomáticos y ser diagnosticados de forma casual por una ecográfica de rutina (es importante no confundirlo con un aborto incompleto o en curso).

Su presentación como heterotópico es extraordinariamente rara⁷.

CORRESPONDENCIA:

Javier Server Gozález

Hospital Universitario Francesc de Borja
Avenida de la Medicina, 6
46702. Gandía
serverjaviero@hotmail.com

DIAGNÓSTICO

La valoración inicial debe incluir: historia clínica de la paciente, examen físico, exploración ecográfica con sonda transvaginal y cuantificación sérica de beta-hCG.

En el examen físico el cérvix se aprecia hiperémico y abultado. En casos precoces, el orificio cervical externo está cerrado, a diferencia de lo que ocurriría en un aborto incompleto. Ante la sospecha clínica de un embarazo implantado en el cérvix, es preferible no realizar tacto bimanual que podría desencadenar una intensa hemorragia.

La exploración ecográfica transvaginal es segura y clave en el diagnóstico. La imagen más característica es la visualización de un saco gestacional en el interior del cérvix. El latido embriocárdico es frecuentemente positivo. Puede observarse un cérvix desproporcionadamente aumentado de tamaño respecto al útero, dando lugar, en ocasiones, a una imagen “en reloj de arena”⁵.

El diagnóstico diferencial con un aborto en curso o incompleto se basa en la ecografía. Aunque la actividad cardíaca podría ser temporalmente objetivable en un aborto en curso, su presencia es mucho menos frecuente. Además, el anillo hiperecogénico alrededor del saco suele estar ausente, o ser mínimo, en los abortos. La forma del saco, turgente y de bordes bien definidos en el embarazo ectópico cervical, es diferente en el aborto, en el que se aprecia frecuentemente deformado e irregular. La presión con la sonda transvaginal produce un movimiento o desplazamiento del saco en los abortos, no así en los ectópicos cervicales.

Si el diagnóstico ofrece dudas y la mujer está hemodinámicamente estable, se puede repetir el estudio ecográfico en 24 horas para comprobar si el saco se ha desplazado, lo que sería característico de un aborto en curso.

TRATAMIENTO

Debido a su escasa frecuencia, no hay criterios bien establecidos para optar por tratamiento médico o quirúrgico.

En pacientes hemodinámicamente estables, el tratamiento médico con methotrexate (multidosis), es el tratamiento de elección⁵. En pacientes inestables es preferible el tratamiento quirúrgico.

En los casos de sangrado persistente tras el tratamiento médico con methotrexate, está indicado la dilatación y el legrado endocervical. Si no cede, puede realizarse embolización de las arterias uterinas⁸. Si todas las medidas fallan, se realiza una histerectomía.

En edades gestacionales más avanzadas, se utiliza el tratamiento médico con methotrexate en régimen de multidosis como primera línea de tratamiento y se

administra simultáneamente una inyección intraamniótica de cloruro potásico si latido cardíaco presente, para causar una muerte rápida del embrión.

La evidencia científica en el uso de methotrexate para el embarazo ectópico cervical es limitada, debido al escaso número de casos. Se han utilizado pautas de methotrexate sistémico, inyecciones locales intrasaco de methotrexate o de cloruro potásico, y combinaciones de ambas.

La tasa de éxito es del 80–90%, sin otras complicaciones más que los efectos secundarios de la administración de methotrexate⁹.

Presentamos el caso clínico de un ectópico cervical diagnosticado en nuestro departamento, así como el tratamiento recibido y su evolución clínica. Este es nuestro segundo caso en 25 años (anterior en 201610).

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años con dos abortos espontáneos previos, no legrados, a los 34 y 36 años, controlada en la consulta externa de fertilidad de nuestro hospital.

Queda gestante de forma espontánea y consulta de urgencia con una amenorrea de 5+2 semanas, por sangrado vaginal escaso.

Refiere que, 24 horas antes, había consultado por el mismo motivo en otro hospital con diagnóstico de “amenaza de aborto”, tras estudio ecográfico que informa de “saco gestacional intrauterino en tercio medio” y se pauta tratamiento con progesterona.

En nuestro centro, la ecografía informa de “saco gestacional de 10x5 mm en canal cervical, con vesícula vitelina visible”. Con el diagnóstico de “sospecha de aborto en curso”, se recita a los cuatro días para nueva valoración.

En el siguiente control se objetiva un saco gestacional turgente y de bordes bien definidos, situado en el canal endocervical (figura 1). Vesícula vitelina y latido



Figura 1. Localización cervical del ectópico

embriocárdico positivo (figura 2). El valor sérico de la beta-hCG era de 16.895 UI/L.

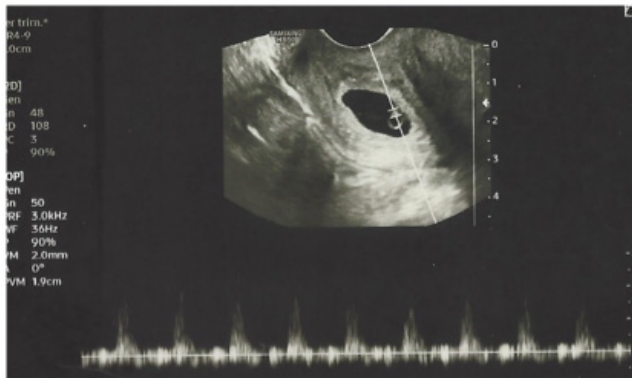


Figura 2. Latido embriocárdico positivo

Con el diagnóstico de embarazo ectópico cervical, se interrumpe la progesterona y se ofrece a la paciente tratamiento médico con methotrexate intramuscular, en régimen de multidosis a días alternos, pautando simultáneamente rescate con ácido fólico. La paciente acepta, firma el consentimiento, y queda ingresada para seguimiento por riesgo de sangrado.

Los valores de beta-hCG continúan en moderado ascenso a pesar del methotrexate y el latido cardíaco se mantiene presente. Tras la 3ª dosis comienza a ser bradicárdico.

El día de la 4ª y última dosis y con un valor de beta-hCG

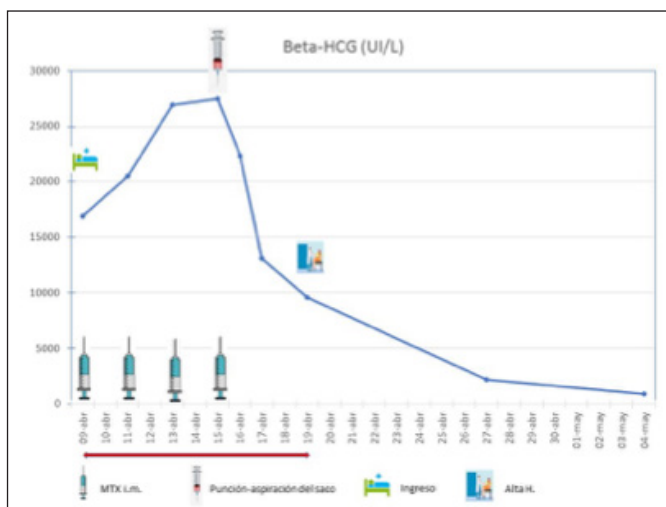


Figura 3. Curva de la evolución beta-HCG con actuaciones realizadas

de 26.949 UI/L de 24 horas antes y latido bradicárdico, se decide hacer una punción-aspiración del saco mediante control ecográfico, que se realiza por los facultativos que habitualmente practican las biopsias coriales en nuestro centro. El procedimiento transcurre sin incidencias, la paciente se mantiene asintomática en todo momento y ese mismo día comienzan a declinar los valores de beta-hCG, pocas horas tras la punción (22.346 UI/L).

Tres días más tarde, asintomática y con beta-hCG de 9.557 UI/L es dada de alta provisional hospitalaria, pasando a control ambulatorio. Bien informada de los riesgos, la paciente consultó en dos ocasiones por sangrado escaso.

Los valores séricos de beta-hCG fueron descendiendo muy lentamente, no siendo negativos hasta transcurridos tres meses y medio tras la punción, momento en el que fue dada de alta (figura 3).

DISCUSIÓN

En este caso coinciden la rareza de presentación de un embarazo ectópico cervical, con el que ocurra en una paciente estéril pendiente de tratamiento de reproducción asistida, en la que preservar el útero era especialmente importante.

Se trata de un caso de difícil manejo, tanto por los títulos elevados de beta-hCG, como por la presencia de latido embriocárdico, que podría incluso cuestionar la indicación de tratamiento médico.

Consideramos de especial importancia el diagnóstico diferencial con el aborto en curso, basándonos en los criterios ecográficos descritos anteriormente.

A diferencia del ectópico tubárico, no hay criterios claramente establecidos para el tratamiento médico o quirúrgico, debido a los pocos casos clínicos o series publicados.

En este caso, con paciente estable, habiendo administrado ya la dosis máxima de methotrexate recomendada y con evolución tórpida, la punción-aspiración ecoguiada del saco por vía vaginal el problema¹¹. El procedimiento se realizó en una consulta, a escasos metros del bloque quirúrgico. La técnica se realiza de modo parecido a una biopsia corial. Mientras un facultativo sigue un control ecográfico continuo, otro accede por vía vaginal, con una aguja 18G de anestesia raquídea, al orificio cervical externo y avanza hasta puncionar el saco. Seguidamente, realiza una aspiración enérgica con una jeringa adaptada de 50 ml., vaciando el saco de su contenido prácticamente en su totalidad. El procedimiento no requiere analgesia ni sedación, y transcurre sin incidencias.

La paciente se mantiene estable en todo momento, sin sangrado, y esa misma tarde los valores de beta-hCG comienzan a declinar. Tal como es habitual en estos casos, tardaron unos meses en negativizarse y la paciente no presentó ninguna complicación.

Se trata, pues, de aplicar un procedimiento mínimamente invasivo y seguro en un caso complejo y con factores pronósticos desfavorables.

Pensamos que, en situaciones similares, recurrir a esta alternativa puede evitar procedimientos más complejos y preservar la fertilidad de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raskin MM. Diagnosis of cervical pregnancy by ultrasound. A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 234-5.
2. Bouyer J, Coste J, Fernandez H et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17: 3224.
3. Kirk E, Condous G, Haider Z et al. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 430-7.
4. Matorras R, Zallo A, Hernandez-Pailos R et al. Cervical pregnancy in assisted reproduction: an analysis of risk factors in 91067 ongoing pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2020; 40: 355.
5. Tulandi T. Cervical pregnancy. *Uptodate* 2020.
6. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: The importance of early diagnosis and treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 481-4.
7. Tsakos E, Tsagias N, Dafapoulos K: Suggested method for the management of heterotopic cervical pregnancy leading to term delivery of the intrauterine pregnancy: case report and literature review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 896.
8. Zakaria MA, Abdallah ME, Shavelli VI et al. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2011; 95 (3): 872-6.
9. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single-dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 778.
10. Sanchis M, Grau M, Sifres M et al. Gestación ectópica cervical: diagnóstico y tratamiento. *Prog Obstet Ginecol* 2016; 59: 78-82.
11. Doubilet PM, Benson CB, Frates MC, Ginsburg E. Sonographically guided minimally invasive treatment of unusual ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 359-370.



Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

MATRÍCULA ABIERTA

8ª Promoción

Octubre 2023 /// Febrero 2025



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tif - 942 21 30 12

ORGANIZAN



AUSPICIAN



Caso Clínico

Efectos de la meperidina como método de alivio del dolor durante el trabajo de parto

Effects of meperidine as a pain relief method during labor

Marcos S, Martín N, Trujillo J, Sánchez J

Matronas. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca, España

RESUMEN

Introducción: las alteraciones en la coagulación y la disminución de plaquetas son un hallazgo frecuente durante el embarazo. Este caso presenta una alteración de la bomba PY2 de las plaquetas que contraindica la analgesia epidural y por tanto el uso de opioides como la meperidina es una opción de tratamiento del dolor durante el parto.

Objetivo: mostrar un caso clínico de una gestante en la cual se administró meperidina como método de alivio del dolor durante el trabajo de parto.

Presentación del caso: gestante a término en proceso de inducción de parto a la que se le administra meperidina para el alivio del dolor durante el parto. Se produce un parto eutócico tras el que es necesario realizar maniobras de reanimación neonatal avanzada por depresión respiratoria en el recién nacido.

Conclusiones: la eficacia de la meperidina está probada en diversos estudios, pero si el expulsivo se prevé que suceda antes de una hora o después de cuatro horas desde su administración, debería plantearse el uso de otros

fármacos como el fentanilo o el paracetamol dados los resultados similares, para evitar complicaciones como la depresión respiratoria neonatal al nacimiento.

Palabras clave: Meperidina, Dolor de Parto, Trabajo de Parto, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido.

ABSTRACT

Introduction: alterations in coagulation and decreased platelets are a frequent finding during pregnancy. This case presents an alteration of the PY2 pump of the platelets that contraindicates epidural analgesia and therefore the use of opioids such as meperidine is an option for the treatment of pain during childbirth.

Objective: to show a clinical case of a pregnant woman in whom meperidine was administered as a pain relief method during labor.

Presentation of the case: a full-term pregnant woman in the process of induction of labor who is administered meperidine to relieve pain during labor. A normal delivery occurs after which it is necessary to perform advanced neonatal resuscitation maneuvers due to respiratory depression in the newborn.

Conclusions: the efficacy of meperidine has been proven in various studies, but if the expulsive process is expected to occur within one hour or after four hours from its administration, the use of other drugs such as fentanyl or paracetamol should be considered given the results. similar, to avoid complications such as neonatal respiratory depression at birth.

CORRESPONDENCIA:

Javier Sánchez Conde

Calle Marqués de Bradomín 16, 37187
Aldeatejada (Salamanca).
jsanchezcon@saludcastillayleon.es

Keywords: Meperidine, Labor Pain, Labor Obstetric, Respiratory Distress Syndrome Newborn.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en la coagulación durante el embarazo son un hallazgo frecuente en el seguimiento del mismo y suelen presentarse entre el 6 y el 10% de las embarazadas. El caso del que vamos a hablar a continuación presenta una alteración de la bomba P2Y de las plaquetas. Hay que tener en cuenta que estos casos implican una alta probabilidad de contraindicación de analgesia epidural (1,2).

Antiguamente la administración parenteral de opioides era muy utilizada para el alivio de dolor durante el parto, aunque hoy en día no es medicación de primera línea terapéutica por sus complicaciones, sigue siendo una opción en caso de existir contraindicación para otros métodos como la analgesia epidural. El fármaco más usado es la meperidina, cuyo inicio de acción es rápido, además de ser un fármaco muy barato. Actualmente no está muy aconsejado su uso por sus efectos adversos potenciales y por tener más efecto sedante que analgésico (2).

Siempre que se administre meperidina se recomienda usar pulsioximetría, administrar oxígeno si se precisa y usar antieméticos. La meperidina, atraviesa la placenta y alcanza la máxima concentración fetal entre 2-3 horas tras su administración, por eso se recomienda administrarla cuando el expulsivo se prevé que suceda antes de una hora o después de cuatro horas; lo cual es difícil de predecir (3,4).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una mujer española de 32 años con una gestación de 40 semanas que ingresa en el Partorio del Hospital Universitario de Salamanca para una inducción al parto debido a un feto pequeño para la edad gestacional (PEG).

Antecedentes personales: Patología hematológica (alteración de la bomba P2Y de las plaquetas que no precisa controles ni tratamiento específico). Sin intervenciones quirúrgicas previas, ni alergias identificadas.

Antecedentes obstétricos: es la primera gestación, sin abortos previos. Se trata de una gestación con feto único y espontánea, con fecha de última menstruación: 02/02/2022.

Control del primer trimestre: Altura:169 cm. Peso: 54 kg. IMC: 18,91 kg/m². Presión arterial: 110/73 mmHg. Grupo sanguíneo: 0. Rh: positivo. Coombs indirecto negativo. Serología: Inmune a rubeola y VHB, negativo para toxoplasma, VIH y sífilis. Analítica primer trimestre: Hb 11.4. Plaquetas 281.000. Coagulación normal. THS 1,35. Cultivo de orina normal. Cribado combinado del primer trimestre: Bajo riesgo para trisomías 21 y 18. Cribado de preeclampsia precoz del primer trimestre: Bajo riesgo.

Control del segundo trimestre: Ecografía morfológica dentro de la normalidad. Analítica segundo trimestre: Hb 12. Plaquetas 272.000. Cultivo de orina normal. Test de O'Sullivan normal (63/117 mg/dl). PCR SARS-COV 2 positivo el 10/05/2022.

Control del tercer trimestre: Ecografía del tercer trimestre: se observa feto PEG, con percentil 5 y doppler fetal y materno normal. Cultivo vagino-rectal de *Streptococcus agalactiae*: positivo. Analítica tercer trimestre: Hb 12.2. Plaquetas 260.000. Coagulación normal.

La paciente ingresa en paritorio el 09/11/2022 a las 17:30 horas. A su ingreso se coloca registro cardiotocográfico (RCTG): Frecuencia cardíaca fetal basal (FCFb) de 140 lpm, variabilidad acorde a la edad gestacional, presencia de ascensos, no presenta deceleraciones. No presenta dinámica uterina.

A las 18:30 horas, se comienza con un método de preinducción mecánico colocando un Balón de Cook. Se realiza monitorización fetal externa con periodos de 30 minutos cada dos horas, observando durante la misma un RCTG similar al del ingreso pero con aparición de dinámica uterina irregular (Fig. 1).

A las 00:20 horas se retira el RCTG para permitir descanso nocturno. La paciente ya percibe la dinámica

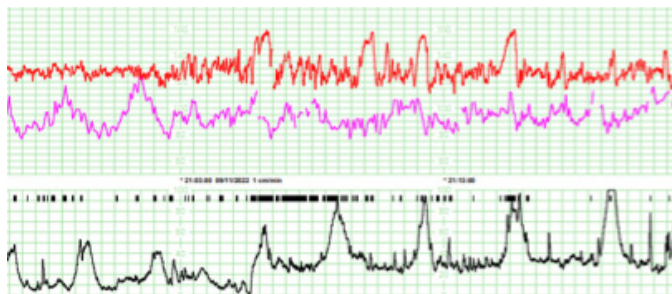


Figura 1. RCTG de control durante la preinducción con Balón de Cook.

uterina, identificándola como ligeramente dolorosa. Anestesiología había valorado la situación de la paciente y habían indicado que en su caso estaba contraindicada la analgesia epidural o anestesia raquídea. Por tanto, para el parto, la paciente debería usar otras técnicas de alivio del dolor y en caso de tener que realizar una cesárea, se realizaría mediante anestesia general.

Durante la noche se monitoriza al feto con periodos de 30 minutos cada tres horas, hasta las 07:30 horas de la mañana del 10/11/2022, que se inicia la monitorización continua. La dinámica uterina se va regularizando, la mujer la sigue percibiendo dolorosa, observándose como aumenta la frecuencia cardíaca materna coincidiendo con la contracción (Fig. 2).

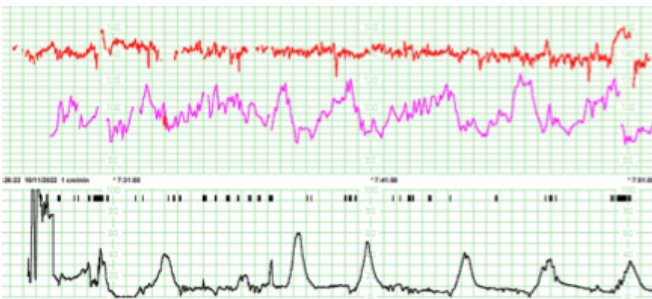


Figura 2. RCTG de control durante la preinducción con Balón de Cook.

A las 11:00 horas se retira el Balón de Cook y se inicia administración intravenosa de oxitocina. Se inicia también profilaxis antibiótica con penicilina intravenosa por aislarse *Streptococcus Agalactiae* en cultivo vaginorectal en el cribado del tercer trimestre. Poco después de haber iniciado la perfusión de oxitocina, la paciente refiere como dolorosas las contracciones. Se le ofrecen medidas posturales y técnicas de respiración para emplear durante el dolor de cada contracción.

A las 16:30 horas la gestante avisa por dolor que refiere insuportable. Se ofrece y se explica el empleo de analgesia por inhalación con óxido nitroso.

A las 17:30 horas avisa de nuevo por mal control del dolor, sin alivio tras el uso del óxido nitroso. El equipo médico de Ginecología prescribe la administración intramuscular de meperidina y haloperidol para el alivio del dolor.

A las 18:15 horas se coloca monitorización fetal interna

a través de un electrodo fetal, por numerosas pérdidas de la frecuencia cardíaca fetal, debido al continuo movimiento de la madre por dolor intenso (Fig. 3).

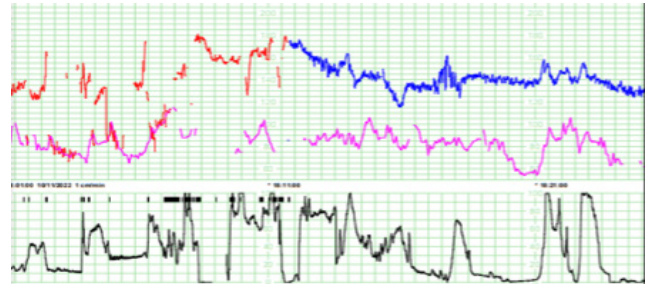


Figura 3. RCTG durante la inducción con oxitocina intravenosa y cambio de monitorización fetal externa a interna.

A las 20:30 horas se produce la finalización del expulsivo mediante un parto eutócico. Nace mujer, de 2725 gramos de peso, con Apgar 9/9. Se coloca al recién nacido en contacto piel con piel con su madre.

A las 20:37 horas el recién nacido con 7 minutos de vida manifiesta una hipotonía brusca con ausencia de esfuerzo respiratorio y cianosis generalizada. Se avisa al equipo de pediatría y se inician maniobras de reanimación neonatal avanzada con maniobras de estimulación ventilación con presión positiva intermitente con una FiO₂ inicial de 0.21%. El recién nacido presenta una frecuencia cardíaca de 100 lpm y una saturación de oxígeno de 94%. A la llegada de los pediatras, el recién nacido comienza con esfuerzo respiratorio, por lo que se deja con ventilación CPAP, con buena entrada de aire bilateral, leve tiraje subcostal y frecuencia cardíaca por encima de 100 lpm con una FiO₂ máxima de 0.3%. Se produce una recuperación progresiva del tono muscular, el color y el esfuerzo respiratorio, permitiendo retirada de CPAP y objetivando llanto vigoroso, buen tono y movilidad y buena coloración. Al minuto 12 de vida presenta una frecuencia cardíaca de 150 lpm y una saturación de oxígeno del 96%. El Ph de la sangre arterial del cordón umbilical al nacimiento es de 7,21.

DISCUSIÓN

La meperidina, al atravesar la placenta, ocasiona una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y una sedación en el recién nacido con depresión respiratoria, siendo necesario en varias ocasiones revertirla con naloxona. Por todos estos motivos se ha cuestionado su uso durante el parto (5). En el caso que nos ocupa, se observa una disminución en la variabilidad y la línea basal

de la frecuencia cardíaca fetal (Fig. 3).

Los autores compararon varios estudios sobre la eficacia analgésica de la meperidina intramuscular o intravenosa para el control del dolor del parto frente a otros analgésicos. La mayoría de los artículos mostraban una eficacia analgésica menor en comparación con la meperidina (6–16), excepto el estudio de Keskin (17) que compararon la meperidina con tramadol y el estudio de Tsui (18) que la compara con solución salina como placebo. El estudio de Keskin (17) mostró una reducción significativa del dolor del trabajo de parto tras la administración de meperidina en comparación con tramadol, en los primeros 30-60 minutos, pero después el control del dolor fue semejante. Harrison (6) descubrieron que la meperidina y la promazina tenían una analgesia menos eficaz en comparación con la bupivacaína administrada durante la analgesia epidural. Diversas publicaciones mostraron que la meperidina intramuscular tenía una eficacia analgésica significativamente inferior en comparación con la bupivacaína de la analgesia epidural, así como el remifentanilo y la diamorfina para el control del dolor del trabajo de parto (7,8,11,14–16). Fleet (12) y Elbohoty (13) compararon la meperidina parenteral con el fentanilo subcutáneo o intranasal y el paracetamol intravenoso respectivamente, mostrando resultados similares en el control del dolor del parto.

Dada la contraindicación de la analgesia epidural en la presentación de dicho caso clínico y a pesar del uso controvertido de la meperidina, su eficacia está probada en diversos estudios, pero si el expulsivo se prevé que suceda antes de una hora o después de cuatro horas desde su administración, debería plantearse la posibilidad del uso de otros fármacos como el fentanilo o la infusión intravenosa de paracetamol dados los resultados similares. De esta manera se podrían prevenir complicaciones neonatales como la depresión respiratoria que puedan precisar maniobras de reanimación neonatal avanzada como en este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 1 de enero de 2010;63(1):60-76.
2. Botan AG, Lapena SAB de. Meperidina: opioide no indicado para analgesia. *Rev Dor.* marzo de 2015;16:67-70.
3. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fornet-Ruiz I. Técnicas analgésicas para el parto: alternativas en caso de fallo de la epidural. *An Sist Sanit Navar.* diciembre de 2014;37(3):411-27.
4. SEGO. Analgesia del parto. *Prog Obstet Ginecol.* 1 de junio de 2008;51(6):374-83.
5. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S, the Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeed Med.* abril de 2018;13(3):164-71.
6. Harrison RF, Shore M, Woods T, Mathews G, Gardiner J, Unwin A. A comparative study of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), entonox, pethidine + promazine and lumbar epidural for pain relief in labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(1):9-14.
7. Philipsen T, Jensen NH. Epidural block or parenteral pethidine as analgesic in labour; a randomized study concerning progress in labour and instrumental deliveries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* enero de 1989;30(1):27-33.
8. Jain S, Arya VK, Gopalan S, Jain V. Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labor. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* octubre de 2003;83(1):19-27.
9. Sharma SK, Sidawi JE, Ramin SM, Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. Cesarean delivery: a randomized trial of epidural versus patient-controlled meperidine analgesia during labor. *Anesthesiology.* septiembre de 1997;87(3):487-94.
10. Jensen F, Qvist I, Brocks V, Secher NJ, Westergaard LG. Submucous paracervical blockade compared with intramuscular meperidine as analgesia during labor: a double-blind study. *Obstet Gynecol.* noviembre de 1984;64(5):724-7.
11. Ng TKT, Cheng BCP, Chan WS, Lam KK, Chan MTV. A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanyl with intramuscular pethidine for labour analgesia. *Anaesthesia.* septiembre de 2011;66(9):796-801.
12. Fleet J, Belan I, Jones MJ, Ullah S, Cyna AM. A comparison of fentanyl with pethidine for pain relief during childbirth: a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* junio de 2015;122(7):983-92.
13. Elbohoty AEH, Abd-Elrazek H, Abd-El-Gawad M, Salama F, El-Shorbagy M, Abd-El-Maeboud KHI. Intravenous infusion of paracetamol versus

- intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* julio de 2012;118(1):7-10.
14. Loughnan BA, Carli F, Romney M, Doré CJ, Gordon H. Randomized controlled comparison of epidural bupivacaine versus pethidine for analgesia in labour. *Br J Anaesth.* junio de 2000;84(6):715-9.
 15. Wee MYK, Tuckey JP, Thomas PW, Burnard S. A comparison of intramuscular diamorphine and intramuscular pethidine for labour analgesia: a two-centre randomised blinded controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* marzo de 2014;121(4):447-56.
 16. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, van der Linden PD, Stienstra R. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth.* febrero de 2010;104(2):209-15.
 17. Keskin HL, Keskin EA, Avsar AF, Tabuk M, Caglar GS. Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* julio de 2003;82(1):11-6.
 18. Tsui MHY, Ngan Kee WD, Ng FF, Lau TK. A double blinded randomised placebo-controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* julio de 2004;111(7):648-55.



II CONGRESO MUNDIAL DE GINECOLOGÍA REGENERATIVA, ESTÉTICA Y FUNCIONAL (LIAGREF) Y I CONGRESO INTERNACIONAL DE SEGERF



LIGA ÍBERO-AMERICANA
de Ginecología regenerativa,
estética e funcional



Sociedad Española de
Ginecología Estética
Regenerativa Funcional
SEGERF

Organizado por SEGERF
Sociedad Española de Ginecología Estética Regenerativa Funcional

TRIBUNA HUMANÍSTICA

CONSIDERACIONES MÉDICAS EN TORNO A LA MUERTE DE EVA PERÓN

MEDICAL CONSIDERATIONS REGARDING THE DEATH OF EVA PERON

Recientemente han salido a la luz nuevos datos sobre la increíble historia de la pronta muerte de Eva Perón y el posterior peregrinaje de su cadáver, situaciones ambas en las que se dieron una confluencia de vectores tan desafortunados como impensables a la luz de los conocimientos actuales.

La historia que nos ocupa comienza en 1949, año en que Eva Perón a más de fundar el partido peronista femenino (figura 1) pierde 10 kilos de peso, circunstancia que en un principio se atribuyó a su inmensa actividad política. Continúa en Buenos Aires el 9 de enero de 1950, un tórrido día de calor en el que Evita inauguraba una nueva sede del sindicato de taxistas. En el transcurso del acto se le manifestó un dolor suprapúbico que consultó con su médico, el doctor Oscar Ivanissevich, (figura 2) a la sazón ministro de educación del gobierno de Juan Domingo Perón El reconocimiento que le hicieron debió ser muy superficial y en manera alguna incluyó como



Figura 1. Eva Peron en la fundación del partido peronista femenino en 1949



Figura 2. Oscar Ivanissevich

hubiera sido preceptivo una consulta ginecológica. Fue diagnosticada de apendicitis y operada por el citado doctor que refirió verbal y coloquialmente a los médicos que le acompañaban haber tocado durante la intervención “*algo raro*” en el útero. Ninguno de ellos se aventuró a ponerle un espejito, mirar y tomar una muestra, ya que no contaban con el permiso de Evita. Ella era extremadamente celosa de su intimidad, como ha pasado con numerosas mandatarias, nada proclive a exámenes ginecológicos y menos sin haberlos planificado.

Georges Papanicolau (figura 3) llegó a Nueva York en 1913 en compañía de su esposa Andromachi Mavroyenis, sin hablar inglés, y con unos escasos 250 dólares, montante mínimo requerido para poder entrar en Estados Unidos. Durante un año, para ganarse la vida, ella hacía trabajos de costura y él tocó el violín en la calle y restaurantes. En 1914 fue contratado por el Departamento de Anatomía de la Universidad Cornell, en Nueva York (figura 4), en calidad de investigador y Andromachi obtuvo un salario en el mismo centro como técnica de laboratorio prestándose además como voluntaria para los estudios de su marido. En 1928 Georges describió que podían identificarse células cancerosas del cuello del útero extendiendo sobre un portaobjetos un cepillado de este. Había nacido el frotis cervical o prueba de Papanicolau. Sin embargo su trabajo no fue reconocido de forma inmediata. El apoyo y el ánimo de su esposa y el convencimiento de estar en lo cierto le



Figura 3. George Papanicolau

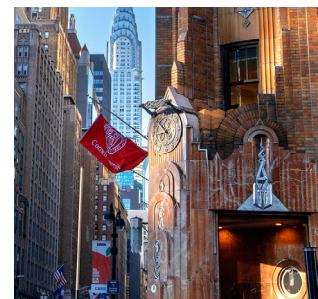


Figura 4. Cornell University New York

impulsaron a perseverar. En 1940 el mundo científico prestó atención a su descubrimiento y su test empezó a extenderse por todo el mundo salvando millares de vidas. La de Evita Perón podía haber sido una de ellas si se le hubiese practicado en 1949 cuando empezó con el extremo adelgazamiento o en 1950 cuando se la intervino de una apendicitis que no padecía. El test de Papanicolau ya había llegado a Argentina en esa época, pero no se utilizó con ella por la poca propensión de Evita a cuidarse y la marcada tendencia que tenía a ocultar sus males y dolores.

Las metrorragias vaginales de Eva aumentaron al iniciarse 1951 e incomprensiblemente una vez más se la sometió a transfusiones sanguíneas sin buscar el origen de las mismas. En Agosto finalmente aceptó realizarse una biopsia uterina que destapó el auténtico diagnóstico de los males: carcinoma de cuello uterino ya ulcerado. El estadio nunca estuvo claro porque en los términos ginecológicos utilizables no se comunicó a los medios. Tanto Juan Domingo Perón como la familia Duarte pusieron el mayor celo en guardar el secreto para la sociedad y para la propia Evita. El cangrejo (cáncer), la palabra maldita, tabú para aquella época, había hecho su aparición.



Figura 5. Eva Perón en Agosto de 1951

Empiezan las maniobras en la oscuridad para orquestar su tratamiento. El Dr Ricardo Finochietto era su ginecólogo argentino. En 1911 Wertheim ya había publicado su serie de más de 500 casos de la histerectomía radical que lleva su nombre para convertirla en el “Gold standard” del tratamiento del cáncer de cérvix en estadios precoces. No debía ser el caso, porque para cohibir la hemorragia y bajar el tamaño del tumor se consultó al afamado oncólogo argentino Abel Canónico que le aplicó radium mientras se decidía la intervención que iba a coincidir además con elecciones generales en Argentina.

A finales de agosto de 1951 con el diagnóstico ya contrastado se siente obligada a aparecer en un acto electoral y lo hace una Evita, pálida, demacrada, escuálida, con el cabello recogido en un rodete tras la nuca. (figura 5)

Quedaba el problema de quien llevaría a cabo la intervención. Un conciliábulo compuesto por Perón, Los Duarte, el ginecólogo, Ricardo Finochietto, el oncólogo Abel Canónico y el ministro y médico Raúl Mendé, decidieron que fuera el más afamado oncólogo mundial, cirujano radioterapeuta y quimioterapeuta: George Pack, (figura 6) Jefe del Gastric and Mixed Tumor Services del Memorial Cancer Center de Nueva York.



Figura 6. George Pack

Hubo dos condiciones.

1. Que ella no supiera que se le iba a intervenir de cáncer. Se le comunicó que tenía un pólipo, clásica palabra empleada por los médicos cuando no existía el principio de autonomía del paciente y se le ocultaba a este lo que padecía. En la realidad la mayoría de ellos se enteraban de la verdad, aunque aparentaran ignorarlo y no creo que Evita fuera una excepción.
2. Que no se conociera la identidad extranjera, en este caso estadounidense del cirujano, porque ella lo hubiera rechazado de inmediato y solo habría aceptado ser tratada por un médico argentino. Sus seguidores, los descamisados, tampoco habrían comulgado de buen grado con que el cirujano fuera norteamericano.



Figura 7. Hospital Presidente Perón Avellaneda

Pack aceptó realizar la intervención en el anonimato y se programó para el 6 de noviembre de 1951 cuando los efectos del radium hubiesen amainado, ya que es bien conocido que tras la radioterapia la cirugía es mucho más complicada. Se decidió que se llevaría a cabo en Avellaneda, barrio muy español, por cierto, en el Hospital Presidente Perón. Pack llegó de tapadillo, se alojó en la residencia de los Olivos, hoy presidencial, para evitar hoteles y conversaciones innecesarias y entró en el quirófano con la paciente ya dormida de tal forma que cuando Evita despertó creyó que la había operado Ricardo Finochietto. El tipo de intervención quirúrgica que realizó el cirujano Pack no lo sabemos y se llevó el secreto a la tumba. Ni siquiera cuando su viuda, pasados cincuenta años de la operación accedió a mostrar los archivos de su marido, lo hemos conocido. Si realizó una operación de Wertheim-Meigs o un vaciamiento pelviano lo desconocemos.

Sorprende en cualquier manera que aún siendo un magnífico cirujano oncológico la operación la llevara a cabo el jefe de un servicio Gástrico. La herida debió de cerrar bien porque el domingo 11 de noviembre, fecha en que las mujeres votaron por primera vez en Argentina, Evita lo hizo desde la cama del hospital. No podemos sin embargo decir



Figura 8. Tumba de Evita en cementerio de la Recoleta

que la intervención fuera un éxito porque el cáncer recidivó pronto pese a que durante principios de 1952 le fue administrada radioterapia. En marzo los oncólogos ya sabían que era un caso terminal. Su última aparición pública fue el 4 de Junio cuando su marido asumió la presidencia argentina por segunda vez. Recientemente se ha escrito que para aminorar los fuertes dolores que padecía en su postrera etapa Perón autorizó a realizarle una lobectomía pero este hecho carece ya de importancia en la evolución de la enfermedad. El 26 de Julio de 1952 a las 20:25 h a la edad de 33 años falleció Eva María Duarte de Peron. El poder y la gloria de la que dispuso no evitaron que desde el punto de vista clínico su caso fuera un completo desatino. Recientemente y la luz de las investigaciones posteriores se ha especulado con la posibilidad de que Perón fuera portador de HPV ya que su primera mujer (Aurelia Tizón) falleció también de cáncer de cuello uterino pero este extremo no vendría a corroborarlo su tercer matrimonio, ya que María Estela Martínez de Perón tiene actualmente 92 años. Lo que desconozco es si ha tenido la enfermedad y ha sido tratada correctamente.

Evita fue embalsamada por el español Pedro Ara y su cadáver, en una rocambolesca historia, anduvo de un lado a otro en Argentina, Italia y España durante 20 años hasta que finalmente encontró cristiana sepultura en el cementerio de La Recoleta (figura 8) en Buenos Aires, donde sigue siendo uno de los lugares más frecuentado de la ciudad y donde no le faltan flores.

JM Bajo Arenas
Catedrático de Obstetricia y Ginecología