



REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA



Noviembre-Diciembre 2023

Año MMXXIII

793

FELIZ NAVIDAD Y PRÓSPERO AÑO NUEVO 2024

Bajo Arenas JM

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la calidad de vida y disfunción sexual en mujeres con endometriosis

Lillo Rebollo A, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A

Influencia del endometrioma sobre marcadores de reserva ovárica en pacientes sometidas a ciclos de estimulación

Martínez Jorge P, Hernández Gutiérrez A, López Carrasco A

Análisis de supervivencia de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en el Hospital Universitario Puerta de Hierro

Rodríguez Llamas E, García-Espantaleón Navas M

REVISIÓN DE CONJUNTO

Doxilamina/Piridoxina: una nueva opción para el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo

Blanco Carnero JE, MD, PhD, Noguera L, De Diego MV, MD, PhD

INFORMACIÓN TERAPEÚTICA

Aceites ozonizados y sus posibles aplicaciones en Ginecología

Andés Lencina JJ, Marcos Fernandez M, Rdriguez Zambrano MA, Pingarrón Santofimia C, Palacios S

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La increíble y triste historia de los partos de Isabel de Braganza, reina mecenas de España

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

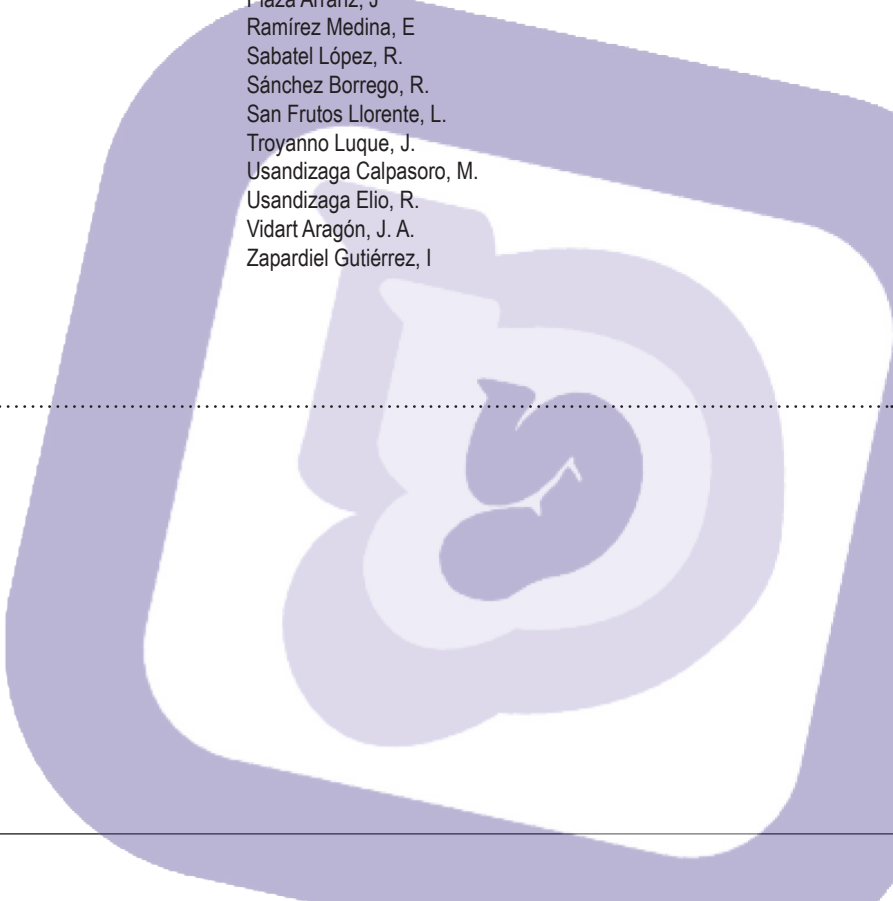
Escribano Tórtola, J.J

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.
Lailla 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 ♦ NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2023 ♦ NÚMERO 793

FELIZ NAVIDAD Y PRÓSPERO AÑO NUEVO 2024

Bajo Arenas JM 306

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la calidad de vida y disfunción sexual en mujeres con endometriosis

Lillo Rebollo A, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A 308

Influencia del endometrioma sobre marcadores de reserva ovárica en pacientes sometidas a ciclos de estimulación

Martínez Jorge P, Hernández Gutiérrez A, López Carrasco A 321

Análisis de supervivencia de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en el Hospital Universitario Puerta de Hierro

Rodríguez Llamas E, García-Espantaleón Navas M 332

REVISIÓN DE CONJUNTO

Doxilamina/Piridoxina: una nueva opción para el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo

Blanco Carnero JE, MD, PhD, Noguera L, De Diego MV, MD, PhD 343

INFORMACIÓN TERAPEÚTICA

Aceites ozonizados y sus posibles aplicaciones en Ginecología

Andés Lencina JJ, Marcos Fernandez M, Rodríguez Zambrano MA, Pingarrón Santofimia C, Palacios S 349

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La increíble y triste historia de los partos de Isabel de Braganza, reina mecenas de España

Bajo Arenas JM 354

CONTENTS

MMXXIII YEARS ♦ NOVEMBER-DECEMBER 2023 ♦ NUMBER 793

MERRY CHRISTMAS AND HAPPY NEW YEAR 2024

Bajo Arenas JM 306

ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of quality of life and sexual dysfunction in women with endometriosis

Lillo Rebollo A, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A 308

Influence of endometrioma on ovarian reserve markers in patients undergoing stimulation cycles

Martínez Jorge P, Hernández Gutiérrez A, López Carrasco A 321

Survival analysis of patients diagnosed with endometrial carcinoma at the Puerta de Hierro University Hospital

Rodríguez Llamas E, García-Espantaleón Navas M 332

REVISION

Doxylamine/Pyridoxine: a new option for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy

Blanco Carnero JE, MD, PhD, Noguera L, De Diego MV, MD, PhD 343

THERAPEUTIC INFORMATION

Ozonated oils and they possible use in Gynecology

Andrés Lencina JJ, Marcos Fernandez M, Rdriguez Zambrano MA, Pingarrón Santofimia C, Palacios S 349

TRIBUNA HUMANÍSTICA

The incredible and sad story of the birth of Isabel de Braganza, queen patron of Spain

Bajo Arenas JM 354



Queridos todos,



¡¡¡Feliz navidad y próspero año nuevo 2024!!!!

Agradeceros a todos los que nos enviáis vuestros trabajos el esfuerzo realizado ya que gracias a ellos hacéis posible la edición altruista de nuestra revista. Desearos que paséis unos días agradables con vuestros seres queridos y ajenos a la enfermedad. Para el año que viene el mayor deseo lo tengo claro: Que acaben las guerras y la incesante muerte de tantas personas inocentes fuese cual fuera su nacionalidad o país. El presente, lo único que se nos está permitido vivir, es realmente conflictivo y son tiempos difíciles para la mayoría de los sistemas de salud del mundo. Resulta arduo entender que en pleno siglo XXI volvamos a tener lo que ha sido una constante en el pasado de la humanidad: las guerras. La esperanza para el futuro es que cesen de una vez y dediquemos los esfuerzos y recursos del globo a mejorar la salud, combatir el hambre y prosperar, que es en definitiva lo que afirma la felicitación. Es una reflexión tan simple como sincera aprovechando el nacimiento de quien ni siquiera tuvo cama para hacerlo. En estos momentos valoramos más que nunca el significado de la palabra :Paz. Sería la mayor alegría que podría traernos el 2024. Con ese deseo recibid en estas fechas de parte de todo el equipo de redacción y en el mío propio un abrazo entrañable más fuerte que el habitual

José Manuel Bajo Arenas
Director



LABORATORIOS
OZOAQUA

ACEITE OZONIZADO PARA EL CUIDADO DIARIO DE TU PIEL

FAVORECE EFECTOS

MEJORA LA
FUNCIÓN BARRERA

ALIVIO DE PIELES
SENSIBILIZADAS

REPARADOR

EQUILIBRIO DE LA
MICROBIOTA CUTÁNEA

ANTIOXIDANTE

HIDRATANTE



*Siguiendo la ISO 16128 referente a Directrices sobre definiciones técnicas y criterios para ingredientes y productos naturales y orgánicos.

Artículo Original

Evaluación de la calidad de vida y disfunción sexual en mujeres con endometriosis

Evaluation of quality of life and sexual dysfunction in women with endometriosis

Lillo Rebollo A, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A

Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario La Paz

RESUMEN

Objetivos. Evaluar la repercusión real de la endometriosis en la calidad de vida y función sexual de mujeres afectas, así como estudiar la relación entre el tipo de endometriosis y la dispareunia superficial y profunda.

Materiales y métodos. Se ha elaborado un cuestionario basado en el índice de funcionalidad sexual (FSFI) y escala de estrés sexual (FSDS) y tipo de dispareunia. Fue entregado en días aleatorios a pacientes que acudieron a consulta de Endometriosis entre Marzo y Abril de 2022. El análisis se ha hecho mediante chi-cuadrado y McNemar para variables cualitativas, y U-Mann Whitney y Wilcoxon para las variables cuantitativas.

Resultados. 94 pacientes respondieron a las encuestas con una edad media 40 ± 7.75 .

- El dolor disminuye tras el tratamiento hormonal con una significación estadística de $p < 0.01$.
- Las pacientes con endometriosis tienen mayor frecuencia de alta puntuación en el test de funcionalidad sexual (70.2%) con significación estadística

($p < 0.01$).

- Las pacientes con endometriosis presentan con mayor frecuencia una alta puntuación en el test de estrés sexual (61.7%) con una significación estadística de $p < 0.01$.
- Las pacientes con endometriosis profunda presentan dispareunia profunda con mayor frecuencia que las pacientes que no presentan endometriosis profunda con una significación $p < 0.01$.
- El Síndrome miofascial estaba presente en el 28.7% de las pacientes con endometriosis. Se ha objetivado una asociación entre el síndrome miofascial y dispareunia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Conclusiones. La endometriosis afecta negativamente a la calidad de vida y función sexual de las pacientes.

Palabras clave: endometriosis, calidad de vida, dispareunia, disfunción sexual, síndrome miofascial.

ABSTRACT

Objectives. To assess the actual impact of endometriosis on quality of life and sexual function of affected women, as well as to study the relationship between the type of endometriosis and superficial and deep dyspareunia.

Materials and methods. A questionnaire based on the female sexual function index (FSFI) and female sexual distress scale (FSDS), and type of dyspareunia was developed. It was administered on randomized days to patients who attended an Endometriosis consultation between March and April 2022. The analysis was performed

CORRESPONDENCIA:

Ana Lillo Rebollo

Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario La Paz

med using chi-square and McNemar for qualitative variables, and U-Mann Whitney and Wilcoxon for quantitative variables.

Results. 94 patients responded to the surveys with a mean age of 40 ± 7.75 .

- Pain decreases after hormone treatment with a statistical significance of $p < 0.01$.
- Endometriosis patients have higher frequency of high score in sexual functionality test (70.2%) with statistical significance ($p < 0.01$).
- Patients with endometriosis have higher frequency of high score in sexual stress test (61.7%) with statistical significance ($p < 0.01$).
- Patients with deep endometriosis presented with profound dyspareunia more frequently than patients without deep endometriosis with a significance of $p < 0.01$.
- Myofascial syndrome was present in 28.7% of patients with endometriosis. There was a statistically significant association between myofascial syndrome and dyspareunia ($p < 0.01$).

Conclusions. Endometriosis negatively affects patients' quality of life and sexual function.

Key words: endometriosis, quality of life, dyspareunia, sexual dysfunction, myofascial syndrome.

INTRODUCCIÓN.

La endometriosis es una patología ginecológica crónica, benigna y hormono-dependiente caracterizada por la presencia de tejido endometrial ectópico activo fuera de la cavidad uterina que induce una reacción inflamatoria crónica (Kennedy, et al.2005). La definición de endometriosis es histológica y requiere la presencia de glándulas endometriales y tejidos estroma-like fuera del útero (Sourial, et al.2014). La prevalencia es del 5-10% de las mujeres en edad reproductiva (Eskenazi et al. 1997) y la incidencia máxima se observa entre los 35-40 años.

Existen distintos tipos de endometriosis: endometriosis peritoneal, endometriosis ovárica y endometriosis infiltrativa. La endometriosis infiltrativa profunda se define por la presencia de implantes endometriósicos que infiltran más de 5mm de profundidad, localizándose en parametrios, saco de Douglas, pared rectal anterior, fôrnix vaginal posterior, saco uterino anterior, vejiga, uréteres o colon sigmoide (Vercellini, et al. 2014).

Hasta la fecha, se desconoce el curso de la enfermedad. Distintas investigaciones sugieren que pueda comportarse como una enfermedad progresiva (Collège National des

Gynécologues et Obstétriciens Français CNGOF, 2006). Otras, afirman que la endometriosis infiltrativa profunda podría ser una fase más avanzada de la enfermedad.

Etiopatogenia

La etiología básica y patogénesis sigue siendo desconocida. Es una enfermedad multifactorial causada por la interacción de factores genéticos, hormonales e inmunológicos (Halme, et al.1984). Los principales procesos fisiopatológicos son la inflamación, la fibrosis peritoneal y la formación de quistes ováricos y adherencias.

Diversas teorías tratan de explicar el inicio y la progresión, pero ninguna puede explicar por sí sola todos los aspectos de la enfermedad. Actualmente, la teoría más aceptada es la teoría de la implantación (Sampson, 1921) que explica que la implantación de tejido endometrial en la cavidad peritoneal es debida a un flujo retrógrado a través de las trompas de Falopio durante la menstruación.

Entre los factores protectores destacan la ligadura tubárica, histerectomía, gestaciones múltiples, lactancia materna, uso de anticonceptivos orales, actividad física y el tabaco. Sin embargo, también se han encontrado factores de riesgo como la menarquia precoz, ovulación incesante, menopausia, nuliparidad e hiperestrogenismo tanto exógeno como endógeno. (Vercellini, et al.2014).

Clínica

Es muy variable, hasta el 30% de las pacientes son asintomáticas. Los síntomas clásicos son dolor pélvico crónico, dismenorrea, compromiso de la fertilidad, dispareunia y disquécia (Denny, et al.2007). Dichos síntomas se hacen más evidentes durante el periodo menstrual y mejoran tras la menopausia y durante la gestación. (Practice Bulletin Management of Endometriosis 114, 2010).

El síntoma principal es el dolor, que posee características especiales y se presenta de formas muy diversas. La intensidad es variable y no se correlaciona generalmente con el estadio de la enfermedad (Berkley, et al.2006). Este hallazgo sugiere que el dolor tenga varios orígenes: nociceptivo, inflamatorio y neuropático. Además, factores psicológicos podrían estar involucrados en el dolor. El manejo del dolor se basa en eliminar las lesiones para eliminar el dolor, sin embargo, el mecanismo es mucho más complejo y no solo atribuido a lesiones, el dolor a menudo regresa a pesar del tratamiento, y el regreso del dolor no se asocia necesariamente con el regreso de lesiones (Stratton, et al.2011). Por ello, ante una intensidad muy elevada debe sospecharse endometriosis infiltrativa profunda (Nisolle, et al.1997).

La forma clínica más frecuente de endometriosis extra-pélvica es la torácica que se presenta con dolor y disnea

coincidiendo con la menstruación. La clínica incluye neumotórax catamenial, hemotórax catamenial, hemoptisis y nódulos pulmonares.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se hace en base a la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias. El diagnóstico de certeza y Gold standard es la combinación de la laparoscopia y la presencia de glándulas o estroma endometrial en la histología (Kennedy, et al.2005).

El examen ginecológico bimanual resulta útil para detectar nódulos profundos y pelvis dolorosa. Sin embargo, en muchas ocasiones la exploración puede resultar anodina.

El marcador CA-125 es inespecífico y poco sensible por lo que su elevada concentración sérica no tiene valor diagnóstico.

La ecografía es el principal método complementario en el diagnóstico. Es útil para la detección de endometriomas, endometriosis profunda o lesiones del músculo detrusor en la vejiga. (Savelli, 2009).

En el caso de la endometriosis profunda la laparoscopia tiene poca una utilidad diagnóstica dado que, si se encuentra la enfermedad, debe tratarse en el momento.

Pese a la gran variedad de herramientas ante sospecha de enfermedad, su diagnóstico a menudo pasa desapercibido y las pacientes tardan incluso vario años en ser diagnosticadas.

Tratamiento

La endometriosis carece de tratamiento definitivo por lo que el principal objetivo es el control del dolor y el impacto en la calidad de vida. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas, la edad, la extensión y localización de la enfermedad, la infertilidad, el deseo genésico, efectos adversos de los distintos tratamientos y la opinión de la paciente. El tratamiento puede ser médico o quirúrgico, aunque debe maximizarse el tratamiento médico.

El tratamiento farmacológico es de larga duración. Los objetivos son la inhibición de la ovulación, abolición de la menstruación y desarrollo de un ambiente hormonal esteroideo estable. El tratamiento médico más eficaz es el hormonal. Los fármacos de primera línea son los anticonceptivos hormonales combinados (Kennedy, 2005). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se consideran tratamiento de primera línea en mujeres que rechacen el tratamiento hormonal o por estar contraindicado. Los fármacos que se consideran de segunda línea son: DIU-levonorgestrel, análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que por sus efectos secundarios no se recomiendan por un periodo mayor de seis meses,

gestágenos depot, anillo vaginal o parches. El danazol o gestrinona están indicados cuando los otros tratamientos no han sido efectivos por sus efectos secundarios androgénicos y metabólicos.

El tratamiento quirúrgico queda relegado a un segundo lugar cuando los síntomas son refractarios a tratamientos médicos, existe algún tipo de obstrucción o estenosis o endometriomas de tamaño considerable. (Vercellini, et al.2014). Salvo excepciones muy concentras, la laparoscopia es de elección (Johnson, et al.2013). El tipo de cirugía varía en función de las características del paciente, su deseo genésico, la localización de la enfermedad y el síntoma predominante.

El manejo de la endometriosis infiltrante profunda es complejo. Suelen precisar cirugías de alta complejidad con alta tasa de complicaciones y reintervenciones. Debido a la alta tasa de secuelas que afectan a la calidad de vida, es muy importante realizar una adecuada selección de pacientes (Kondo, et al.2011).

Impacto

Distintas líneas de investigación documentan el impacto negativo de la endometriosis a nivel físico, psicológico y social, influyendo en la calidad de vida, función sexual, así como en la salud mental (Pope, et al.2015).

WHO define calidad de vida (QoL) como “la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones, así como determinado por las condiciones ambientales”. Los indicadores de calidad de vida incluyen la capacidad de continuar cumpliendo con los roles sociales propios, la capacidad de adaptarse, el bienestar mental y el funcionamiento en grupos sociales. (The WHOQOL Group, 1998).

Dos tercios de mujeres con endometriosis presentan cierto grado de disfunción sexual. Esta no se debe solo a la dispareunia, sino que existen otros factores importantes en la salud sexual de las mujeres como el grado de deseo sexual, el nivel de satisfacción y excitación en las relaciones sexuales y la lubricación adecuada entre otras. Lo que supone un impacto psicológico para las mujeres con endometriosis que puede alterar sus relaciones sociales y sexuales, así como derivar en situaciones de ansiedad, depresión y baja autoestima. (Culley, et al. 2013, Laganà, et al.2017). Por estos motivos, la endometriosis se considera un trastorno discapacitante (La Rosa et al.2020).

Existen evidencias que sugieren que la endometriosis profunda está fuertemente asociada al dolor severo y disfunción sexual (Koninckx, et al.2012).

En los últimos años, está aumentando el interés en

introducir la evaluación de calidad de vida relacionada con la salud (QoL) en los estudios y manejo clínicos de enfermedades incluida la endometriosis. Distintos estudios abordan la asociación entre calidad de vida y endometriosis (Culley, et al.2013; Bourdel, et al.2019; González-Echevarria, et al. 2019). Sin embargo, todavía no existe consenso sobre cuál sería mejor instrumento para evaluarla. (Marinho, et al.2018).

La definición de disfunción sexual femenina a lo largo del tiempo ha variado mucho. Actualmente el DSM-IV y la CIE-10 incluye los trastornos del deseo, trastornos de la excitación, trastornos orgásmicos y trastornos del dolor sexual. A pesar de la alta prevalencia de la disfunción sexual femenina respecto a la masculina, su estudio y diagnóstico es mucho más complejo, lo que ha dado lugar a la creación de distintos métodos para estudiarla (Rosen, et al.2000). El índice de función sexual femenina (FSFI) es una de las medidas más usadas para la evaluación de la función sexual femenina. Consta de 19 ítems puntuados de 0 a 5 (0 indica ausencia de actividad sexual). Cada uno de estos ítems se agrupan en seis grupos: deseo sexual, excitación, orgasmo, lubricación satisfacción y dolor durante las relaciones sexuales. (Rosen, et al.2000). La escala de estrés sexual (FSDS) se utiliza para evaluar el malestar personal de las mujeres durante la práctica sexual, creado con el fin de ser un sistema fiable para el diagnóstico de disfunciones sexuales femeninas. Cuenta con 12 ítems puntuados de 0 a 4. (DeRogatis, et al.2002). Ambos instrumentos cuentan con una alta consistencia interna y alta fiabilidad pre-test.

Actualmente existe poca evidencia científica que evalúe la relación entre el tipo de endometriosis, disfunción sexual y los diferentes factores que influyen en la misma, por lo que nos proponemos la realización de un estudio observacional retrospectivo con pacientes de la unidad de endometriosis del Hospital Universitario de la Paz.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es evaluar la repercusión real del papel que juega la endometriosis en la calidad de vida y función sexual en pacientes con endometriosis y el impacto que supone a nivel psicológico. Además, se evaluará la relación entre el tipo de endometriosis y la dispareunia (superficial y profunda) y momento de aparición.

La hipótesis de este estudio es que la calidad de vida y funcionalidad sexual en mujeres con endometriosis está gravemente afectada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y metodología

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo en la Unidad de Endometriosis del servicio de Gi-

necología y Obstetricia del Hospital Universitario La Paz. Para ello, se han entregado a pacientes diagnosticadas de endometriosis que acudieron a consulta en días aleatorios de los meses de Marzo y Abril de 2022, tres encuestas de calidad de vida basadas en encuestas validadas, que han rellenado de forma voluntaria.

En las encuestas se valoraron los siguientes ítems:

- Aspectos de la vida sexual (basada en el FSFI, Female Sexual Function Index), con 7 ítems cada una con una puntuación de 0-5 donde 5 es el mayor valor.
- Escala de estrés (basada en el FSDS, Female Sexual Distress Scale) evalúa el impacto psicológico de estos problemas sexuales, con 11 ítems cada uno con una puntuación de 0-4, siendo 4 el peor valor.
- Intensidad del dolor en la escala de intensidad de escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 siendo 10 el nivel máximo de dolor y la localización específica del dolor, diferenciando entre dispareunia superficial y profunda, en caso de coexistencia cuál fue el primero en desarrollarse.

La disfunción sexual femenina se considera si es igual o mayor a 11 puntos en FSFI y FSDS.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con diagnóstico de Endometriosis tanto ecográfico como laparoscópico.
- Mujeres mayores de 18 años.
- Mujeres sexualmente activas.

Criterios de exclusión:

- Mujeres con inactividad sexual o que nunca hayan mantenido relaciones sexuales.
- Mujeres con un deterioro cognitivo que pudiera impedir la comprensión de lo redactado en el consentimiento informado o en las encuestas.

La obtención de datos de interés se realiza mediante la revisión de las historias clínicas informatizadas. El resto datos se obtienen a partir de las encuestas administradas.

Con dichos datos se genera una base de datos anónima en formato Excel. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de la Paz y del Subcomité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Posteriormente, se lleva a cabo el análisis descriptivo y estadístico de la base de datos mediante el programa IBM SPSS Statistics (versión 28) y se comparan con la literatura disponible.

Análisis estadístico:

Las variables de estudio se describen como mediana o media \pm desviación estándar para las variables cuantitati-

vas con distribución normal. Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas.

En el análisis estadístico, el estudio de la normalidad se realiza mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. A continuación, se realiza un estudio analítico que relaciona y compara algunas variables entre sí, mediante tablas de contingencia, y el uso estadístico descriptivo y comparación mediante Chi-cuadrado y test de McNemar en variables cualitativas. En caso de variables cuantitativas, se usan test binomial y test T de Student para paramétricas y en caso de las variables no paramétricas se utiliza U de Mann Whitney, test Wilcoxon y Friedmann. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas cuando el valor p es menor a 0.05.

RESULTADOS

Se repartieron 100 encuestas a las pacientes con diagnóstico de endometriosis que acudieron a consulta en los meses de Marzo y Abril de 2022. En este estudio fueron incluidas 94 pacientes que respondieron a las encuestas.

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra.

Las características de las pacientes y las variables de interés quedan recogidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las pacientes

Pacientes totales	94
Edad media	40.72±7.75
Antecedentes obstétricos	
Ninguno	70 (86.7)
Parto, cesárea o ambos	24 (24.7)
Consumo de tabaco	
Activo	17 (18)
Ausente	77 (82)
Menarquia	12.91 (12.2-13.5)
Duración menstruación	5.88 (5.4-6.3)
Dismenorrea	
Presente	78 (86.7)
Ausente	16 (13.3)
Número de relaciones sexuales mensuales	1 (1.37-2.83)

Las variables cualitativas son expresadas en su valor absoluto (n) y el porcentaje entre paréntesis. Las variables cuantitativas de distribución normal se expresan con la media ± desviación típica y las no dicotómicas y categóricas con mediana y rango entre paréntesis.

En cuanto al tipo de endometriosis, el 25.53% pacientes estaban diagnosticadas de solo endometriosis quística, el 10.64% solo de endometriosis profunda, el 6.38% adenomiosis, el 55.32% diagnosticadas tanto de endometriosis profunda como quística y el 2.1% de otras localizaciones (cicatriz de cesárea). Figura 1 (anexo).

En cuanto a la localización de la endometriosis profunda, el 53.7% estaba en el compartimento posterior con afectación rectal, el 25.93% en el compartimento posterior sin afectación rectal: Ligamento útero-sacro (LUS), fondo del saco vaginal (FSV) y Douglas, el 9.259% en el compartimento anterior (afectación vesical y ureteral), el 5.556% en el compartimento posterior con afectación rectal y compartimento anterior y el 5.556% en el compartimento posterior con afectación rectal y sin afectación rectal (LUS, FSV y Douglas). Figura 2 (Anexo).

Además, se recogió de la historia clínica la concomitancia de endometriosis y síndrome miofascial o alteración de la musculatura pélvica que pudieran constituir una causa de dispareunia y afectar al resultado de la encuesta de forma independiente al diagnóstico de endometriosis. El resultado fue que el 71.3% no lo presentaban mientras que el 28.7% sí.

Respecto al tratamiento, el 10.6% de las pacientes habían sido intervenidas previamente por endometriosis y en la actualidad, el 64,5% recibía tratamiento hormonal. El 35.5% restante no estaba recibiendo tratamiento hormonal, bien por ausencia de síntomas o por realizar otro tipo de tratamientos.

A continuación, se recogieron las respuestas de las encuestas obteniendo los siguientes resultados:

Preguntamos a nuestras pacientes que evaluaran la intensidad del dolor en una escala del 0 al 10 (siendo 0 sin dolor y 10 el máximo dolor de intensidad) antes y después del tratamiento hormonal:

- Dolor durante la ovulación antes del tratamiento fue 8.19 ±2.33 y después del tratamiento fue de 4.32±3.66.
- Dolor durante la micción antes del tratamiento fue 2.48±3.26 y después del tratamiento 1.55±2.68.
- Dispareunia antes del tratamiento fue 5.86±3.38 y después del tratamiento 4.53±3.56.
- Dismenorrea antes del tratamiento fue 6.76±2.89 y después del tratamiento 3.29±3.34.
- Dolor durante la defecación antes del tratamiento fue 4.5±3.72 y después del tratamiento 2.86±3.43.
- Dolor pélvico crónico antes del tratamiento fue 5.61±3.77 y después del tratamiento 3.64±3.56

Se comparó la intensidad del dolor previa y posterior al tratamiento hormonal. El resultado fue $p<0.01$ con intervalo de confianza (IC) 95% 0.00-0.031 en todos los ítems

obteniéndose una diferencia significativa del dolor antes y después del tratamiento.

A continuación, preguntamos diferentes aspectos de la vida sexual de las pacientes, basado en 9 el FSF-I. Las respuestas van desde 0 a 5, siendo 0 no relaciones sexuales en ese periodo. Las respuestas quedan recogidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Aspectos de la vida sexual

	<u>Deseo sexual</u>	<u>Nivel de excitación</u>	<u>Lubricación</u>	<u>Orgasmo</u>	<u>Nivel de satisfacción</u>	<u>Dolor</u>
No relaciones sexuales en ese periodo	26 (27.7)	16 (17)	15 (16.1)	16 (17)	14 (14.9)	14 (15.1)
Casi nunca o nunca	23 (24.5)	11 (11.7)	21 (21.5)	12 (12.8)	9 (9.6)	7 (7.5)
Rara vez	34 (36.2)	15 (16)	18 (19.4)	10 (10.6)	18 (19.1)	17 (18.3)
A veces	8 (8.5)	29 (30.9)	15 (16.1)	20 (21.3)	13 (13.8)	28 (30.1)
La mayoría de las veces	2 (2.1)	19 (20.2)	11 (11.8)	16 (17)	26 (27.7)	13 (14)
Casi siempre o siempre	1 (1.1)	4 (4.3)	14 (15.1)	20 (21.3)	14 (14.9)	14 (15.1)
Total	94 (100)	94 (100)	94 (100)	94 (100)	94 (100)	94 (100)

Las variables cualitativas son expresadas en su valor absoluto (n) y el porcentaje entre paréntesis.

Tabla 3. Función sexual

Cuestionario sobre la función sexual basado en FSFI

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <10	28	29,8	29,8
≥11	66	70,2	100,0
Total	94	100,0	
Perdidos Sistema	32		
Total	126		

Se hizo una correlación de variables, siendo $p < 0.01$ con IC95% 0.00-0.031 por lo que se encontró una diferencia estadística significativa.

Además, se preguntó a las pacientes sobre la frecuencia del dolor durante y después de la relación sexual en el último mes, a lo que respondieron lo siguiente:

- Molestias o dolor durante de las relaciones sexuales, el 30.8% respondieron que no tuvieron actividad

sexual en el último mes, el 6.6% casi nunca o nunca, el 17.6% rara vez, el 15.4% a veces, el 14.3% la mayoría de las veces y el 15.4% casi siempre o siempre.

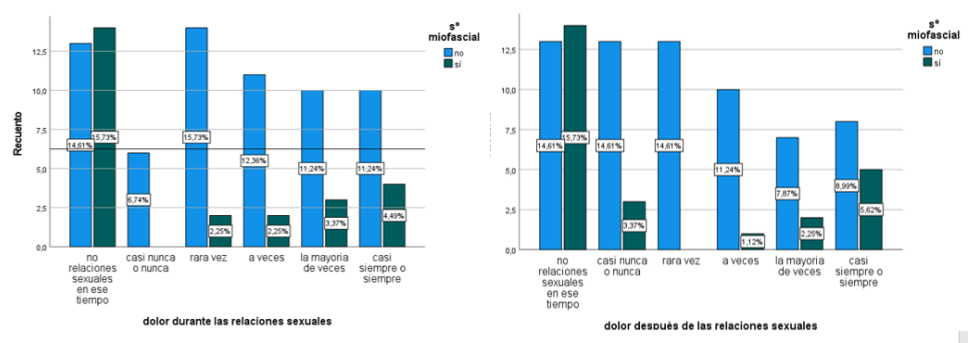
- Molestias o dolor después de las relaciones sexuales, el 31.5% no tuvieron actividad sexual en el último mes, el 17.4% casi nunca o nunca, el 14.1% rara vez, el 13% a veces, el 9,8% la mayoría de las veces y el 14.1% casi siempre o siempre.

Adicionalmente, se comparó el dolor durante y después de las relaciones sexuales con alteración de la musculatura de suelo pélvico, obtenidos de la revisión de las historias clínicas, para ver si podría suponer un factor de confusión. Se llevó a cabo un contraste de hipótesis, siendo la hipótesis nula que no hay relación entre ellas y la hipótesis alternativa que sí existe relación entre ambas. El resultado fue $p < 0.01$ con IC95% 0.00-0.031 y $p = 0.00$ con IC95% 0.00-0.031 respectivamente. Por tanto, se descarta la hipótesis nula y la alternativa se podría valorar como cierta.

También se evaluaron las repercusiones psicológicas respecto a su calidad de vida sexual que tenían nuestras pacientes. Para ello, les pedimos que valoraran los siguientes aspectos en una escala de 0 (la más baja) a 4 (la más alta):

- Frecuencia de sentirse preocupadas por su vida sexual: 16.5% nunca, 15.4% con poca frecuencia, 15.4% a veces, 26.4% frecuentemente, 26.4% siempre.
- Frecuencia de sentirse infeliz con sus relaciones sexuales: 24.4% no se sentía infeliz, 14,4% poco infeliz, 28.9%, 15.6% bastante, 16.7% siempre.
- Frecuencia de sentirse culpable en la esfera sexual: 26.7% no se sentía culpable, 11.1% poco culpable, 10% a veces, 17.8% bastante, 34,4% siempre.

Figura 1: Relación entre síndrome miofascial y dolor durante y después de las relaciones sexuales.



- Frecuencia de sentirse inadecuada sexualmente: 29,5% nunca, 13,6% con poca frecuencia, 18,2% a veces, 18,2% frecuentemente, 20,5% siempre.
- Frecuencia de sentirse insatisfecha con las relaciones sexuales: 24,4% nunca, 16,7% con poca frecuencia, 21,1% a veces, 21,1% frecuentemente, 16,7% siempre.
- Frecuencia de sentirse enfadada con su vida sexual: 27,8% nunca, 13,3% con poca frecuencia, 17,8% a veces, 18,9% frecuentemente, 22,2% siempre.

Tabla 4. Escala de estrés sexual**Cuestionario sobre escala de estrés sexual basado en FSDS**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<10	36	38,3	38,3
	≥11	58	61,7	100,0
	Total	94	100,0	
Perdidos	Sistema	32		
	Total	126		

Se hizo una correlación de variables, siendo $p < 0.01$ con IC95% 0.00-0.05, estadísticamente significativa.

Por último, se preguntó acerca de la localización del dolor durante el coito, diferenciando entre dispareunia superficial y dispareunia profunda.

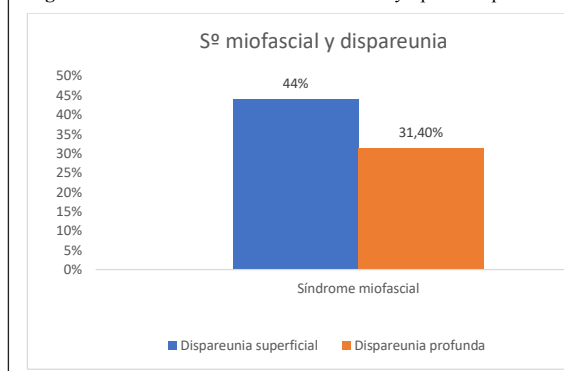
El 56.8% de nuestras pacientes refirieron dispareunia superficial durante las relaciones sexuales, con una intensidad media de 6.90 ± 2.277 y el 81.8% refirieron dispareunia profunda, con una intensidad media de 6.21 ± 2.718 . El 40.4% refirieron los dos tipos de dispareunia.

Respecto a la frecuencia de pacientes con alteración de la musculatura pélvica, el 43.18% presentaban dispareunia superficial y el 31% presentaban dispareunia profunda.

Adicionalmente se comparó la relación entre el tipo de dispareunia en pacientes con alteración del suelo pélvico mediante un contraste de hipótesis.

Primero se analizó la dispareunia superficial. El resultado fue significativo con $p = 0.002$ con IC95% 0.00-0.031. Se acepta la hipótesis alternativa, la disfunción del suelo pélvico se relaciona con un aumento de la frecuencia de dispareunia superficial. Se elaboró un segundo contraste de hipótesis para ver si existe relación entre la dispareunia profunda y el síndrome miofascial, siendo $p < 0.01$ con IC 0.00-0.031, por lo que rechazamos la hipótesis nula. La alteración de la musculatura pélvica sí condiciona el aumento de frecuencia de dispareunia superficial, siendo esta relación estadísticamente significativa.

Preguntamos por el dolor de primera aparición en aquellas que informaron de la presencia de ambos, y en-

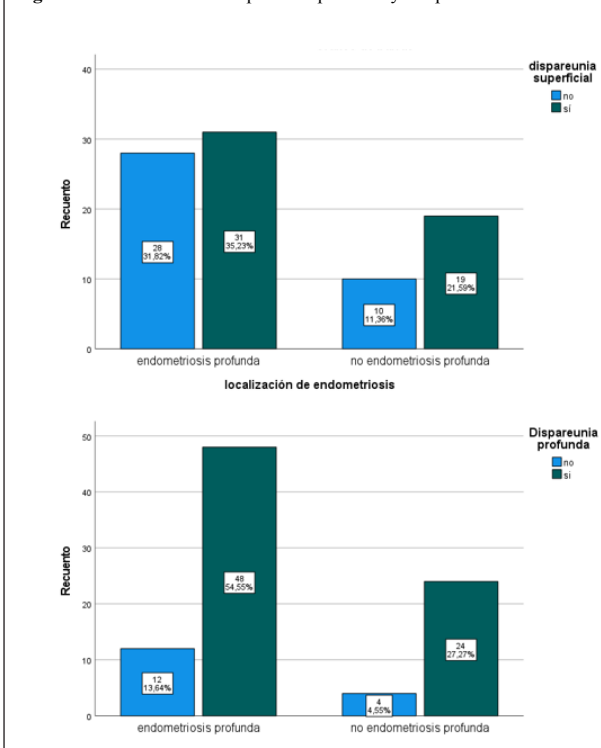
Figura 2. Relación entre síndrome miofascial y tipo de dispareunia.

contramos que el 36.1% informaron dispareunia superficial y el 63.9% informaron dispareunia profunda.

Además, se comparó el dolor de primera aparición en aquellas pacientes que presentaban dispareunia de los dos tipos respecto a las pacientes con alteración de la musculatura del suelo pélvico, siendo el 47.8% dispareunia superficial con alteración de la musculatura pélvica y el 52.2% dispareunia profunda y alteración de la musculatura pélvica.

Finalmente se evaluó la localización del dolor durante el coito según el tipo de endometriosis, y se encontraron los siguientes resultados:

- En pacientes con endometriosis profunda, el

Figura 3. Relación entre el tipo de dispareunia y el tipo de endometriosis.

35.23% presentaba dispareunia superficial y el 54.55% dispareunia profunda.

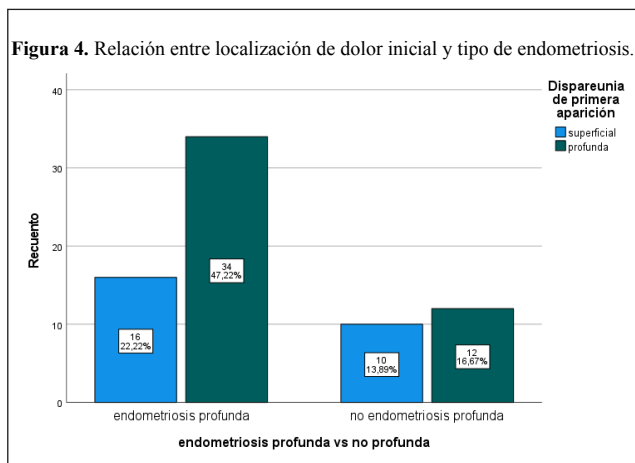
- En pacientes sin endometriosis profunda, el 21.59% presentaban dispareunia superficial y el 27.27% dispareunia profunda.

Se realizó una tabla de contingencia y un análisis Chi-cuadrado con el objetivo de valorar si existían diferencias significativas. El resultado fue $p=0.028$ con IC95% 0.00-0.067 para la dispareunia superficial y $p<0.01$ con IC95% 0.00-0.031 para la dispareunia profunda. Por lo que habría diferencia significativa entre estas.

Al evaluar la localización del dolor inicial en relación con el tipo de endometriosis, encontramos los siguientes resultados:

- En las pacientes que presentaban endometriosis profunda, el 22.22% declararon la primera aparición de dispareunia superficial, respecto al 47.22% que refirieron un primer inicio de dispareunia profunda.
- En las pacientes que no presentaban endometriosis profunda, el 13.89% refirieron un primer inicio de dispareunia superficial en comparación con el 16.67% que refirieron un primer inicio de tipo dispareunia profunda.

Se analizó si estos resultados eran significativos mediante una correlación de variables cuyo resultado fue $p<0.01$ con IC 0.00-0.031. Por lo tanto, se puede concluir que la dispareunia profunda es la primera en aparecer en mujeres que presentan endometriosis profunda.



DISCUSIÓN

Endometriosis y fertilidad

En este estudio se aprecia un gran número de mujeres que no han tenido hijos. Solo el 24.7% habían sido madres

a pesar de encontrarse en edad reproductiva. No hemos estudiado las causas de este hallazgo, pero podría tener cierta relación con el compromiso de fertilidad que sufren las pacientes con endometriosis. Se estima que la tasa de infertilidad puede llegar a cifras de hasta el 30-40% en pacientes afectadas con endometriosis. (Low, et al.1993), lo que apoyaría los resultados obtenidos en el estudio.

Tratamiento en la endometriosis

En nuestro estudio se observa que el 64.5% está bajo tratamiento hormonal. El tratamiento hormonal se considera de primera línea.

El tratamiento en la endometriosis debe ser individualizado. Los objetivos no son curativos, sino que están basados en priorizar el control de síntomas, evitar la progresión y prevenir recidivas y evitar un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes. Hasta ahora, el tratamiento médico más eficaz es el tratamiento hormonal. En nuestro estudio, hemos obtenido que el 64.5% está bajo tratamiento hormonal. Estos datos se apoyan en el manejo de la práctica clínica de la endometriosis. (ESHRE, 2022).

En el caso del tratamiento quirúrgico, sólo el 10.6% de las pacientes habían sido intervenidas previamente. Estos datos muestran que el tratamiento quirúrgico se valora en casos muy concretos de acuerdo con las guías de práctica clínica del manejo quirúrgico de la endometriosis. (ESHRE, 2022)

Endometriosis y disfunción del suelo pélvico

El síntoma principal de la endometriosis es dolor (Berkley, et al.2006). A la hora de establecer el diagnóstico diferencial basándose en el síntoma principal, existen ciertas patologías que pueden confundir el diagnóstico como el síndrome miofascial o la alteración de la musculatura pélvica y la enfermedad inflamatoria pélvica.

El síndrome miofascial o la alteración de la musculatura pélvica es de etiología multifactorial. Es un trastorno regional doloroso que afecta a músculos y fascias, caracterizado por un dolor pélvico al estimular sobre puntos gatillo. Tiene peor pronóstico y afecta más gravemente la calidad de vida de las mujeres debido a que el control de síntomas (el dolor) es más resistente a los tratamientos actuales.

Existe evidencia científica sobre la asociación de endometriosis y síndrome miofascial y la consecuente dispareunia. (Kobayashi, et al.2014).

La endometriosis es causa primaria y más frecuente del dolor pélvico crónico (DPC) pero no todas las pacientes con DPC tienen endometriosis ni todas las pacientes con endometriosis tienen DPC. (Stratton, et al.2011)

En este estudio, los resultados han arrojado que el 28.7% de las 94 pacientes encuestadas presentaban ade-

más de endometriosis, una disfunción del suelo pélvico.

Encuestas:

RELACIÓN ENTRE LA INTENSIDAD DOLOR Y TRATAMIENTO HORMONAL

El análisis de la intensidad del dolor antes y después del tratamiento hormonal, ha demostrado una diferencia estadística significativa, con una significación menor a 0.01, a favor de la relación entre la mejoría del dolor (dispareunia, dolor pélvico crónico, dismenorrea, dolor intermenstrual, disquecia y disuria) y el uso de tratamiento hormonal. De esta forma, se rechaza la hipótesis nula (no existe relación entre la intensidad del dolor y tratamiento) y se acepta la alternativa, confirmando que sí hay relación entre la mejoría del dolor y el uso de tratamiento hormonal.

Se podría decir que el tratamiento hormonal es efectivo, consiguiendo disminuir el síntoma principal, aunque no lo hace desaparecer por completo. Estos resultados apoyan los datos obtenidos en ensayos previos (Neijenhuijs, et al.2019, Rosen, et al.2000).

FUNCIONALIDAD SEXUAL FEMENINA

La disfunción sexual femenina se considera si es igual o mayor a 11 puntos. En este estudio, el 70.2% obtuvieron una puntuación mayor o igual a 11, pudiendo confirmar que más de la mitad de las mujeres con endometriosis encuestadas presentaban disfunción sexual femenina. De la misma manera, se analizaron distintas variables de la vida sexual. La correlación de variables fue estadísticamente significativa, pudiendo deducir que la vida sexual está afectada en mujeres con endometriosis con una certeza estadística del 95%. Estos resultados respaldan la literatura previa. (Culley, et al.2013).

El dolor se analizó más detalladamente, diferenciándose el dolor durante y después de las relaciones sexuales obteniéndose resultados similares.

Además, se comparó el dolor respecto a la presencia de disfunción del suelo pélvico para ver si este último podría suponer un factor de confusión para nuestras pacientes, mediante un contraste de hipótesis. El resultado fue significativo, con una $p < 0.05$. De acuerdo con nuestros resultados, se afirma que existe una relación entre el síndrome miofascial y el dolor durante y posterior a las relaciones sexuales, contribuyendo a reforzar que este puede actuar como factor de confusión. (Kobayashi, et al.2014).

ESCALA DE ESTRÉS EN LAS DISFUNCIONES SEXUALES

El malestar o estrés derivado de la práctica sexual es un componente muy importante en la definición de disfunción sexual. Esto repercute en la salud de las mujeres con disfunción sexual que son más propensas a padecer trastornos depresivos, ansiedad y malestar emocional que la población en general (Laganà, et al.2017).

En este estudio, las mujeres con endometriosis presentan un alto nivel de preocupación por su vida sexual. Muchas respondieron que se sienten culpables a la hora de mantener relaciones sexuales. La sensación de sentirse inadecuadas e insatisfecha también es llamativa al igual que sentirse enfadadas con su vida sexual. Los resultados recogidos objetivaban que un 61.7% de las mujeres con endometriosis tuvieron una puntuación igual o mayor a 11 lo que confirma que más de la mitad de las mujeres presentaban disfunción sexual femenina.

Como se ha mencionado previamente, la disfunción sexual acarrea per se muchas repercusiones como la afectación a la autoestima y la forma de relacionarse con su entorno tanto en el ámbito sexual como emocional. Además, se realizó una correlación de variables siendo esta estadísticamente significativa. Existe relación entre una peor calidad de vida sexual y la endometriosis. (Bourdel, et al.2019).

LOCALIZACIÓN DEL DOLOR

En los resultados obtenidos, es llamativa que la intensidad del dolor tanto superficial como profundo en la escala EVA de intensidad, es superior a 5 en ambas. Además, se aprecia cierta tendencia en la que el dolor es mayor a nivel profundo. Quizás, si ampliáramos nuestra muestra se podrían esperar resultados más claros. Estos datos respaldan la fuerte asociación entre el dolor severo y la endometriosis profunda. (Koninckx, et al.2012). Es importante recalcar que ante a una intensidad muy elevada se debe sospechar la presencia de endometriosis profunda.

Comparando la localización del dolor y alteración de la musculatura pélvica, se observó que las pacientes con dicha alteración presentaban una mayor frecuencia del dolor a nivel superficial respecto al profundo de forma significativa. Actualmente, existe evidencia científica sobre la relación de la dispareunia en mujeres con endometriosis y el síndrome miofascial. (Stratton, et al.2011). Sería interesante elaborar un estudio donde se estudiara más en profundidad esta asociación puesto que podría tener un papel importante en el diagnóstico del síndrome miofascial.

Finalmente, se evaluó la localización del dolor de primera aparición respecto al tipo de endometriosis, siendo significativamente mayor la dispareunia profunda en pacientes con endometriosis profunda. Por lo tanto, esta se manifiesta antes que la superficial. Esto se explica por la generación de dolor sobre la propia lesión durante la penetración. (Stratton, et al.2011).

Limitaciones del estudio

Las pacientes a estudio no se han obtenido de forma aleatorizada ni se han descartado otros factores que podrían influir en los resultados.

Distintos estudios coinciden que existe una codificación inapropiada para las mujeres inactivas sexualmente.

CONCLUSIONES

La función sexual está afectada en mujeres con endometriosis, especialmente si existe concomitancia con el síndrome miofascial. En este estudio se ha abordado el impacto de la endometriosis en la calidad de vida y función sexual de las pacientes. La dispareunia es el síntoma cardinal, pero existen otros factores que afectan negativamente la calidad y salud sexual de las mujeres con endometriosis por lo que debería ser objeto de interés diagnóstico y terapéutico por parte de distintos especialistas.

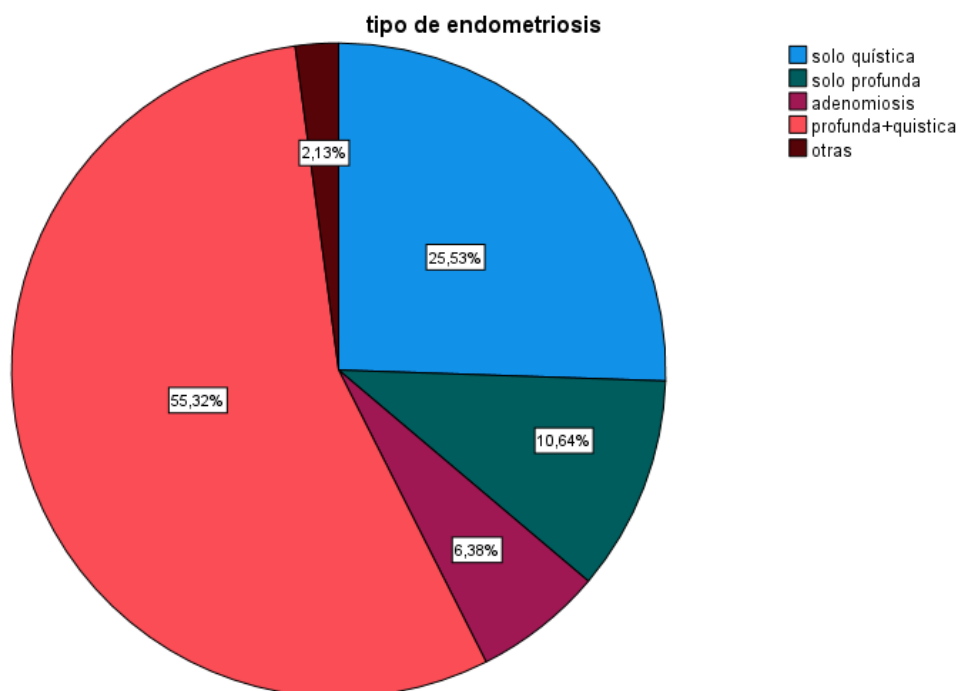
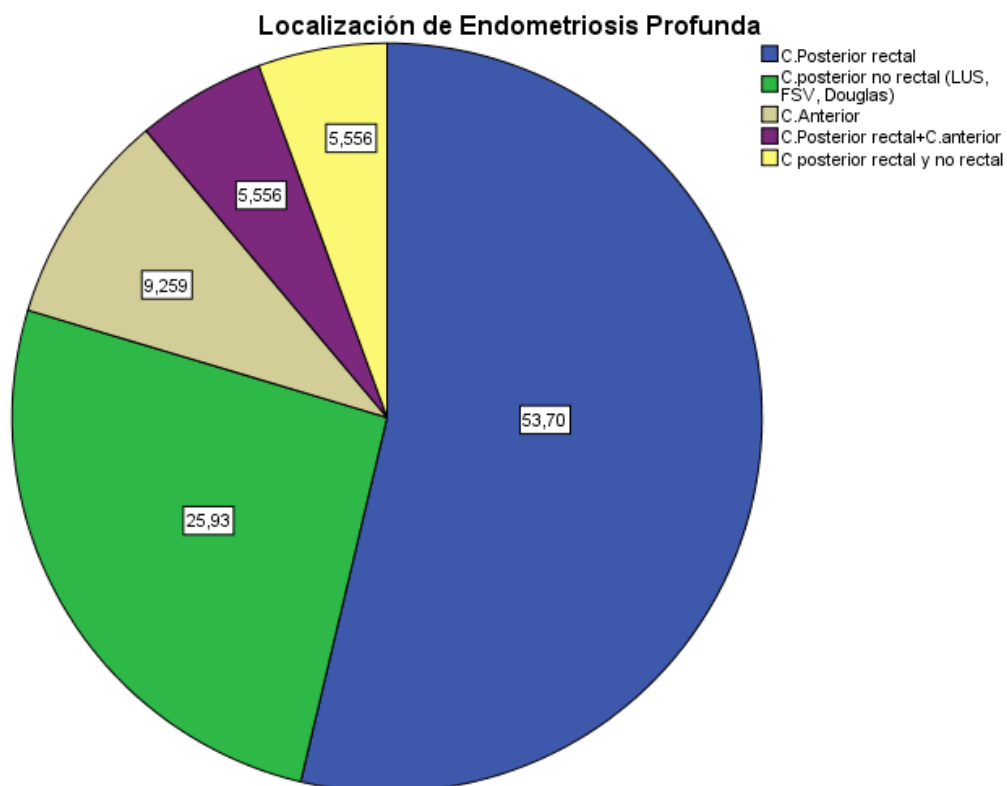
- La intensidad del dolor a diferentes niveles mejora tras el tratamiento hormonal.
- Existe asociación entre dispareunia superficial y profunda con endometriosis profunda
- siendo la profunda la que antes aparece.
- El síndrome miofascial se relaciona con dolor o molestias durante y después de las relaciones sexuales. La localización del dolor, tanto superficial como profundo, se debe tener presente ya que puede actuar como factor de confusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1587-9. doi: 10.1126/science.1111445. PMID: 15947176.
2. Bourdel, N.; Chauvet, P.; Billone, V.; Douridas, G.; Fauconnier, A.; Gerbaud, L.; Canis, M. Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. *PLoS ONE* 2019, Jan 10;14(1):e0208464. doi: 10.1371/journal.pone.0208464. PMID: 30629598; PMCID: PMC6328109.
3. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français CNGOF Guidelines for the Management of Endometriosis Issued 29 nov.2006.
4. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, Raine-Fenning N. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013 Nov-Dec;19(6):625-39. doi: 10.1093/humupd/dmt027.
5. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007 Jul;33(3):189-93. doi: 10.1783/147118907781004831. PMID: 17609078.
6. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther*. 2002 Jul-Sep;28(4):317-30. doi: 10.1080/00926230290001448. PMID: 12082670.
7. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. PMID: 35350465; PMCID: PMC8951218.
8. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8. PMID: 9163765.
9. González-Echevarría, A.M.; Rosario, E.; Acevedo, S.; Flores, I. Impact of coping strategies on quality of life of adolescents and young women with endometriosis. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol*. 2019, 40, 138–145. doi:10.1080/0167482X.2018.1450384
10. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984 Aug;64(2):151-4. PMID: 6234483.
11. Johnson NP, Hummelshoj L, for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium, Abrao MS, Adamson GD, Allaire C, et al. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Jun;28(6):1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050.
12. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj
13. L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2698-704. doi: 10.1093/humrep/dei135.
14. Kobayashi H, Yamada Y, Morioka S, Niino E, Shigemitsu A, Ito F. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jan;289(1):13-21. doi: http://dx.doi.org/10.1007/500404-013-3049-8.

15. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG*. 2011 Feb;118(3):292-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02774.x.
16. Koninckx, P.R.; Ussia, A.; Adamyan, L.; Wattiez, A.; Donnez, J. Deep endometriosis: Definition, diagnosis, and treatment. *Fertil. Steril*. 2012 Sep, 98, 564–571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061.
17. La Rosa, V.L.; Barra, F.; Chiofalo, B.; Platania, A.; Di Guardo, F.; Conway, F.; Di Angelo Antonio, S.; Lin, L.T. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: The impact on sexuality and psychological well-being. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol*. 2020 Jun, 41, 93–97.
18. Laganà, A.S.; La Rosa, V.L.; Rapisarda, A.M.C.; Valenti, G.; Sapia, F.; Chiofalo, B.; Rossetti, D.; Ban Frangež, H.; Vrtačnik Bokal, E.; Giovanni Vitale, S. Anxiety and depression in patients with endometriosis: Impact and management challenges. *Int. J. Womens Health* 2017, May 16;9, 323–330.
19. Low WY, Edelmann RJ, Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res*. 1993;37(2):111-6. doi: 10.1016/0022-3999(93)90077-s. PMID: 8463987.
20. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra LRPS. Quality of life in women with endometriosis: an integrative review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Mar;27(03): 399–408. Doi: 10.1089/jwh.2017.6397.
22. Neijenhuijs, K. I., N. Hooghiemstra, K. Holtmaat, N. K. Aaronson, M. Groenvold, B. Holzner, C. B. Terwee, P. Cuijpers, and I. M. Verdonck-de Leeuw. 2019. The female sexual function index (FSFI)—A systematic review of measurement properties. *The Journal of Sexual Medicine* 2019 Jul;16 (7):1078–1091. Doi: 10.1016/j.jsxm.2019.04.010.
23. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997 Oct;68(4):585-96.
24. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A Systematic Review of the Association between Psychiatric Disturbances and Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Nov; 37 (11):1006-15.
25. Practice Bulletin No. 114: Management of Endometriosis: *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116(1):223-236.
26. Rosen, R., C. Brown, J. Heiman, S. Leiblum, C. Mestros, R. Shabsigh, D. Ferguson, and R. D'Agostino. 2000. The female sexual function index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000 Apr-Jun;26 (2):191–208. doi:10.1080/009262300278597.
27. S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama, Theories on the pathogenesis of endometriosis, *Int. J. Reprod. Med*. 2014 (2014) 179515, <https://doi.org/10.1155/2014/179515>.
28. Sampson, J.A. (1927) Peritoneal Endometriosis Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 14, 442-469. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X)
29. Savelli, L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 33, 497–501 (2009).
30. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011 May-Jun;17(3):327-46. doi: 10.1093/humupd/dmq050.
31. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL- BREF quality of life assessment. *Psychological Medicine* 1998 May, 28 (3), 551–8. 10.1017/s0033291798006667.
32. Vercellini, P.; Viganò, P.; Somigliana, E.; Fedele, L. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014 May, 10(5), 261–275.

ANEXO

Figura 1. Tipo de endometriosis profunda de nuestras pacientes.**Figura 2.** Localización de la endometriosis profunda en nuestras pacientes.

MENALYA

ALIVIO DE LOS SÍNTOMAS CLÁSICOS DE LA MENOPAUSIA

SCIENTIFIC FILE

Artículo Original

Influencia del endometrioma sobre marcadores de reserva ovárica en pacientes sometidas a ciclos de estimulación

Influence of endometrioma on ovarian reserve markers in patients undergoing stimulation cycles

Martínez Jorge P, Hernández Gutiérrez A, López Carrasco A

Hospital Universitario La Paz

RESUMEN

Introducción: Los estudios realizados previamente sobre mujeres con endometrioma ovárico (EO) muestran una reducción en los marcadores de reserva ovárica (AMH y RFA), que podría verse exacerbada tras la intervención quirúrgica del endometrioma. No parecen existir grandes diferencias en cuanto a los resultados obtenidos en técnicas de reproducción asistida.

Objetivos: Comparar los marcadores de reserva ovárica, y resultados de la fecundación in vitro (FIV) entre tres grupos: 1) mujeres con EO sin intervenir 2) mujeres con EO intervenido y 3) mujeres sin endometriosis ni otra patología ovárica.

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo, con un total de 229 mujeres sometidas a FIV.

Resultados: Comparado con los controles, las mujeres con EO presentan una disminución en los niveles de AMH ($2,1 \pm 1,5$ ng/ml vs $3,7 \pm 3,5$ ng/ml, $p < 0,05$), RFA ($7,4 \pm 4,3$ vs $13,7 \pm 7,7$ p < 0,05), N.o ovocitos recuperados

(NOR) ($9,2 \pm 7,5$ vs $11,3 \pm 7,1$ p= 0,063) y probabilidad de embarazo. No se aprecia disminución significativa en AMH ($2,1 \pm 1,5$ vs $1,7 \pm 1,3$ p= 0,098) ni RFA ($7,4 \pm 4,3$ vs $7,6 \pm 3,4$ p=0,83) al comparar mujeres con cirugía previa vs sin intervenir. El resto de resultados de la fecundación in vitro es similar entre los 3 grupos.

Conclusión: Encontramos una disminución de AMH, RFA y NOR en mujeres con endometriosis ovárica, que podría reducir la probabilidad de embarazo con respecto de un grupo control. No se encontraron diferencias significativas en estos parámetros ni en los resultados reproductivos de la FIV al comparar con mujeres previamente intervenidas.

Palabras clave: Endometrioma ovárico; Endometriosis; Reserva ovárica; Fertilidad; Fecundación in vitro.

ABSTRACT

Background: Previous studies on women with ovarian endometrioma (OMA) show a reduction in ovarian reserve markers (AMH and AFC), which could be exacerbated after endometrioma surgery. There do not seem to be great differences in the results obtained in assisted reproduction techniques.

Objectives: To compare the markers of ovarian reserve, and results of in vitro fertilization (IVF) between three groups: 1) women with OMA without previous surgery, 2) women with OMA who underwent surgery, and 3) women without endometriosis or other ovarian pathology.

CORRESPONDENCIA:

Paloma Martínez Jorge
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Unidad de Endometriosis
Hospital Universitario La Paz

Design: Retrospective cohort study, with a total of 229 women undergoing in vitro fertilization.

Results: Compared with controls, women with ovarian endometrioma have decreased AMH levels (2.1 ± 1.5 ng/ml vs 3.7 ± 3.5 ng/ml, $p < 0.05$), AFC (7.4 ± 4.3 vs 13.7 ± 7.7 $p < 0.05$), number of oocytes retrieved (9.2 ± 7.5 vs 11.3 ± 7.1 $p = 0.063$) and probability of pregnancy. There is no significant decrease in AMH (2.1 ± 1.5 vs 1.7 ± 1.3 $p = 0.098$) or AFC (7.4 ± 4.3 vs 7.6 ± 3.4 $p = 0.83$) when comparing women with previous surgery vs without surgery. The rest of the results of in vitro fertilization are similar between the 3 groups.

Conclusion: We found a decrease in AMH, AFC and NOR in women with ovarian endometriosis, which could reduce the probability of pregnancy compared to a control group. No significant differences were found in these parameters or in the reproductive results of IVF when compared with women with previous surgery.

Key words: Ovarian endometrioma; Endometriosis; Ovarian reserve; Fertility; In Vitro Fertilization.

1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La endometriosis es una patología ginecológica crónica caracterizada por la presencia de tejido endometrial (epitelio glandular y estroma), funcionalmente activo, fuera de la cavidad uterina, que induce una reacción inflamatoria crónica (European Society of Human Reproduction and Embryology [ESHRE], 2022). Afecta al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva aunque si se considera de forma aislada a la población de pacientes jóvenes con dolor pélvico las cifras oscilan del 50-60%, mientras que entre las pacientes que presentan subfertilidad el porcentaje de endometriosis ronda el 25-50%. No existen síntomas ni signos patognomónicos de la enfermedad si no que son similares a los que se pueden encontrar en otras patologías ginecológicas (dismenorrea, dolor pélvico, tumoraciones ováricas...etc) e incluso en patologías no ginecológicas como síndrome de intestino irritable o cistitis intersticial. Esto sumado a la gran variabilidad con la que se presentan puede producir un retraso diagnóstico de 4 a 11 años. (Taylor et al., 2021; Zondervan et al., 2020). Es una patología que afecta a la salud física, mental, sexual y social de las mujeres; produciendo un coste económico comparable con el que producen otras enfermedades crónicas como artritis reumatoide, Enfermedad de Crohn o diabetes (Simoens et al., 2012).

Dentro de la endometriosis debemos considerar tres tipos diferentes: la endometriosis peritoneal, la endometriosis ovárica y la endometriosis infiltrativa profunda, que se ha definido como una infiltración del tejido endometriótico ectópico mayor a 5 mm por debajo de la superficie peritoneal. Los lugares más comúnmente afectados por la endometriosis son los órganos pélvicos y el peritoneo. La localización más frecuente de la enfermedad es el ovario, seguido de los ligamentos úterosacros y el fondo de saco de Douglas (Mehenditu et al., 2014; Taylor et al., 2021).

La endometriosis quística o endometrioma está presente en el 17 al 44% de las pacientes con endometriosis. En las pacientes afectas se estima que la tasa de infertilidad puede llegar a alcanzar cifras de hasta el 30%-50%. (Jiang & Nie, 2020).

Se desconocen los mecanismos exactos mediante los cuales el endometrioma afecta a la función reproductiva. Se ha postulado que existen:

1. factores mecánicos: compresión de la corteza ovárica, con una consecuente disminución de la vascularización de la corteza sana y pérdida de folículos
2. factores inflamatorios que conducen al daño folicular.

Numerosos estudios actuales ponen énfasis en el papel que desempeña el estrés oxidativo (Jiang & Nie, 2020; Mansour et al., 2009; Matsuzaki & Schubert, 2010; Scutiero et al., 2017). Dentro del quiste predomina un ambiente claramente inflamatorio inducido por una combinación de ROS, TGF β , enzimas proteolíticas y hierro, que se encuentran en mayor proporción en comparación con otros quistes benignos. Este ambiente proinflamatorio, también hallado en el líquido peritoneal, folicular, y corteza ovárica sana, produce un aumento de la proliferación celular, y se cree que pueda estar implicado en alteraciones de la foliculogénesis y maduración de ovocitos, la motilidad tubárica, el transporte de gametos, y en la calidad y función de los espermatozoides. Aunque la presencia de un endometrioma no parece afectar a la ovulación per se, parece existir daño cualitativo sobre los ovocitos y una disminución cuantitativa de la reserva ovárica (Leone Roberti Maggiore et al., 2015).

La reserva ovárica se define según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) como la dotación folicular que tienen los ovarios de una mujer en un momento dado. Es un parámetro importante desde los puntos de vista endocrinológico y reproductivo, al tratarse de un concepto cuantitativo que guarda correlación con la calidad de los folículos y ovocitos disponibles. Se trataría pues de un marcador pronóstico de fertilidad que

refleja el potencial reproductivo tanto cualitativa como cuantitativamente en una paciente (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, [SEGO], 2017).

Los marcadores cuantitativos de reserva ovárica validados y ampliamente utilizados son el recuento de folículos antrales (RFA) y los niveles séricos de la hormona antimülleriana (AMH). El número de ovocitos recuperados (NOR) durante los ciclos de técnicas de reproducción asistida (TRA) también puede considerarse un marcador de la reserva ovárica.

Como se ha mencionado previamente, la reserva ovárica parece estar disminuida en las mujeres con endometriomas, en comparación con mujeres sanas del mismo grupo de edad (Jiang & Nie, 2020; Kasapoglu et al., 2018; González-Foruria et al., 2020; Muzii et al., 2018; Uncu et al., 2013; Wu et al., 2021).

Los estudios realizados hasta ahora han mostrado una reducción en los niveles de AMH, RFA y en el NOR. Además, algunos sugieren que las mujeres con endometriomas presentan un descenso más rápido de AMH que el resto de la población sana en edad fértil (Kasapoglu et al., 2018). Sin embargo, aún existe cierta controversia, y pueden encontrarse trabajos que no encuentran diferencias significativas en el RFA y NOR al realizar la comparación mujeres sanas vs mujeres con endometriomas (Almog et al., 2011). De igual manera, existen diversas opiniones acerca de cuál de estos marcadores se correlaciona mejor con la reserva ovárica en estas pacientes. Tradicionalmente se considera que el RFA presenta más limitaciones que la AMH (debido a la dificultad de obtener imágenes ecográficas precisas en presencia de endometriomas y a su mayor variabilidad entre ciclos, pudiendo infraestimar la reserva ovárica), pero algunos estudios sitúan al RFA como mejor predictor de respuesta ovárica en ciclos de reproducción asistida (González-Foruria et al., 2020).

Existen en estos momentos varias técnicas para el abordaje quirúrgico del endometrioma como son el drenaje, la vaporización de su cápsula con LASER o plasma y la cirugía excisional de la cápsula, actualmente el gold standard. Además, existe la posibilidad de realizar una punción ecoguiada del quiste, seguida o no de instilación de sustancias ablativas. Numerosos estudios han demostrado una disminución de AMH tras la cirugía, sin embargo, aún no existe evidencia que permita afirmar que se trate de un efecto temporal o permanente. Igualmente, se ha generado controversia sobre los efectos de la cirugía sobre el RFA (Jiang & Nie, 2020; Younis et al., 2022).

En cuanto a los resultados obtenidos en TRA, encontramos que, pese a que el endometrioma puede

reducir el NOR, no parecen existir diferencias en cuanto al número/calidad de los embriones obtenidos por técnicas de reproducción asistida, ni en el porcentaje de implantaciones/embarazos obtenidos. Parece que cuando se comparan los resultados de la FIV en mujeres con quistectomía previa los resultados son similares en cuanto al porcentaje de embarazos obtenidos, aunque la respuesta a la estimulación puede ser peor en el grupo de mujeres operadas (Hamdan et al., 2015; Nickkho-Amiry et al., 2018; Wu et al., 2021).

Como se puede ver, los resultados obtenidos generan controversia y la evidencia disponible es limitada, necesiéndose un mayor número de estudios que evalúen el impacto del endometrioma per se y de la cirugía sobre la reserva ovárica, realizando comparaciones teniendo en cuenta el tamaño del quiste, grupo de edad y la uni o bilateralidad de la enfermedad.

Este trabajo aporta información sobre la influencia de esta patología y su tratamiento quirúrgico en la fertilidad. Hasta el momento existen pocos estudios que comparen marcadores de reserva ovárica y que aporten además información sobre los resultados de FIV, tales como número de ciclos realizados, ovocitos obtenidos, embriones preservados y tasa de éxito de cada uno de ellos. Es por ello que los resultados obtenidos servirán de base para futuras investigaciones sobre el pronóstico reproductivo de las pacientes afectas de esta enfermedad y la tasa de éxito de FIV. Un mayor entendimiento en este tema podría contribuir a mejorar el asesoramiento en la consulta de endometriosis para decidir la actitud terapéutica a seguir en caso de deseo genésico no cumplido.

2. HIPÓTESIS

La hipótesis inicial de este estudio es que el endometrioma ovárico (EO) influye de manera negativa en los marcadores de reserva ovárica, y que esta disminución en la reserva se ve acentuada tras la cirugía del mismo.

3. OBJETIVOS

Los objetivos principales del presente estudio son:

1. Comparar los diferentes marcadores de reserva ovárica entre mujeres a las que se ha realizado FIV con endometrioma ovárico sin intervenir y mujeres sin patología ovárica ni diagnóstico de endometriosis.
2. Comparar los diferentes marcadores de reserva ovárica en mujeres con endometrioma ovárico intervenido vs sin intervenir que han sido sometidas a FIV por esta causa.

Como objetivos secundarios pretendemos analizar:

1. El éxito/ fracaso de la FIV en estos tres grupos de mujeres.
2. La posible influencia sobre la reserva ovárica de otros factores relacionados, estratificando en función de: índice de masa corporal (IMC), edad, y volumen de enfermedad calculado ecográficamente.

4. MATERIAL Y METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO

Llevamos a cabo un estudio retrospectivo de cohortes en la Unidad de Endometriosis junto con la colaboración de la Unidad de Reproducción de nuestro centro.

Revisamos de forma retrospectiva todas las historias de pacientes a las que se les ha realizado FIV en los últimos 5 años y que tienen endometriosis codificada como diagnóstico en su historia clínica, gracias a la prestación de bases de datos previamente elaboradas por la Unidad de Reproducción del hospital.

En un primer lugar, de este pool seleccionaremos las pacientes que tienen o han tenido endometriosis ovárica. A continuación, dividiremos en dos grupos según tengan o no cirugía del endometrioma previamente a la FIV.

Finalmente formaremos un grupo 3 (control), a partir de otra base de datos elaborada con pacientes a las que se les ha realizado FIV en el año 2019, por otra indicación diferente a la endometriosis. Se obtendrán entonces 3 grupos, con sus criterios de exclusión correspondientes:

Abreviaturas: BRO: Baja reserva ovárica; Qx: cirugía; SOP: Síndrome de ovario poliquístico; TRA: Técnica de reproducción asistida.

* Otros: Esclerosis múltiple, Factor V Leyden, Endometritis, Hiperplasia endometrial, Hipopituitarismo.

Grupo 1: pacientes con endometriosis ovárica que realizan FIV sin intervención quirúrgica del endometrioma.

Grupo 2: pacientes con endometriosis ovárica intervenidas quirúrgicamente del endometrioma previamente a la TRA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- No presencia de endometriosis quística.

Las pacientes que presenten otras formas de endometriosis, sin endometriosis ovárica serán excluidas.

- Presencia de patología ovárica adicional a la endometriosis (teratoma, carcinoma...etc).
- Las pacientes que tengan missing data significativos.
- Pacientes que realicen criopreservación en vez de FIV.
- Pacientes con diagnóstico de endometriosis ovárica codificada en su historia pero que no presenten ningún quiste durante la TRA.

Grupo 3: grupo control formado por pacientes que realizan FIV por otras causas diferentes a la endometriosis (mujer sola/pareja mujer, factor tubárico uni/ bilateral, Síndrome de ovario poliquístico (SOP)...etc). que no presentan patología ovárica ni intervenciones previas sobre el ovario.

CRITERIOS EXCLUSIÓN:

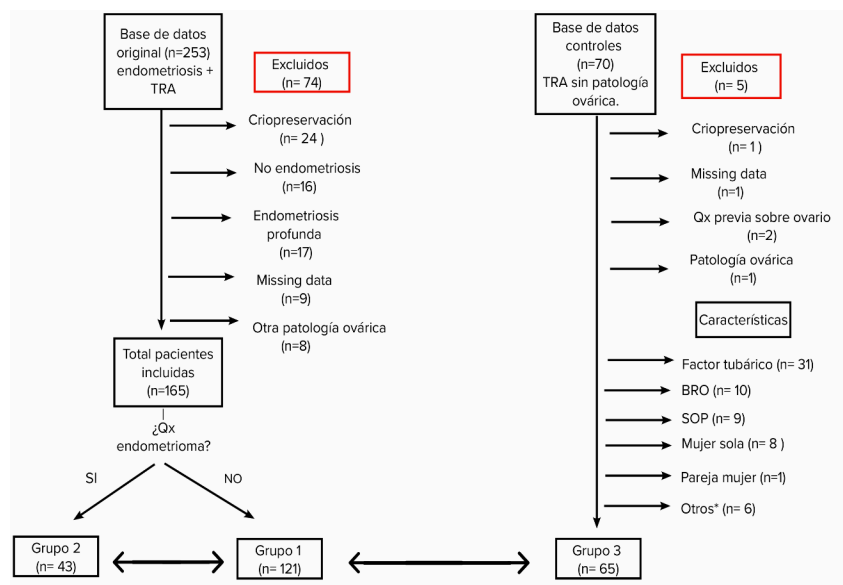
-Presencia de patología ovárica/ intervenciones previas sobre el ovario.

- Missing data significativos.

- Pacientes que realicen criopreservación en vez de FIV.

Tras la revisión detallada de las historias clínicas, finalmente obtuvimos un total de pacientes a incluir en el estudio de 229 (121 grupo 1, 43 grupo 2 y 65 del grupo 3); mediante la aplicación de los criterios de exclusión

Figura 1: Diagrama de flujo. Pacientes incluidas y excluidas en el estudio. Comparaciones realizadas.



correspondientes para cada grupo. (Ver Fig.1. Diagrama de flujo).

Procedimos entonces a recolección en cada paciente de nuestras variables a estudio (Ver Anexo 1: Cuaderno de registro), y la elaboración de una base de datos completamente anonimizada, en la que se codificó a cada paciente con la asignación de un número de orden y se eliminó cualquier dato que pudiera servir para su posterior identificación (N.o de historia clínica, nombre y apellidos...etc).

4.2. DEFINICIONES. PROCESO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA Y FIV.

Endometriosis ovárica

Consideramos como pacientes con endometriosis ovárica a aquellas con diagnóstico ecográfico de endometrioma, sin necesidad de confirmación histológica posterior. Los criterios ecográficos definen endometrioma como una lesión quística, con ecogenicidad en vidrio esmerilado y sin contenido sólido, que puede tener hasta cuatro lóculos (van den Bosch & van Schoubroeck, 2018).

Medición de marcadores de reserva ovárica

Previamente al inicio de los ciclos de estimulación se tomaron muestras de sangre para

la determinación de los niveles de AMH mediante el kit automatizado de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con analizador Elecsys (Roche), y se realizó una ecografía transvaginal para el recuento de folículos antrales según la técnica estandarizada descrita por Broekmans (se cuentan todos los folículos menores de 10 mm).

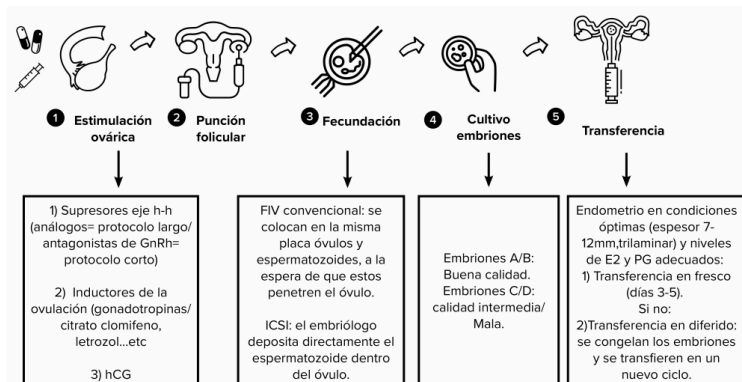
Estimulación y FIV

Las pacientes incluidas en el estudio se sometieron a un máximo de 3 ciclos de FIV. El proceso de FIV consta de varias fases (Ver Fig. 2).

Durante la estimulación ovárica se emplearon gonadotropinas inyectables para favorecer el crecimiento folicular desde primeros días del ciclo y protocolos largos con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o bien protocolos cortos de antagonista GnRH, para evitar el pico de hormona luteinizante (LH) durante la estimulación. Los protocolos largos de agonistas se administran desde la mitad de la fase lútea del ciclo previo, mientras que los protocolos cortos con antagonistas son protocolos flexibles, que se añaden en el momento en el que se visualizan folículos de 14 mm en los controles foliculares sucesivos. Una vez se visualizaron folículos de 18 mm o mayores, se realizó la inducción de la ovulación, bien con gonadotropina coriónica (hCG) o bien con análogos de la GnRH, dependiendo del número de folículos reclutados y de los valores de estradiol previos.

Pasadas 34-36 horas tras la inducción de la ovulación se lleva a cabo la punción folicular, vía transvaginal mediante aguja de punción 17G, ecoguiada y bajo anestesia general. La elección de transferencia embrionaria en fresco o diferida se realizó en función de la propia inducción de ovulación empleada, de los niveles de estrógenos y progesterona el día de la inducción y de la disponibilidad de embriones aptos para transferencia en fresco el día programado si fuera el caso. En caso de realizarse transferencia en fresco se indica a las pacientes comenzar con suplemento de progesterona, y se transfiere a los 3-5 días. En caso de optar por transferencia en diferido los embriones son criopreservados y posteriormente transferidos o bien en un ciclo natural modificado o bien en ciclos hormonalmente sustituidos. Se realizaron las transferencias embrionarias con catéter de transferencia blando (Labotec), eco guiadas. Pasados 14 días (en caso de transferencia en fresco) o 12 (si transferencia diferida) se toman muestras para la determinación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica (BhCG) en sangre. La variable de “embarazo si/no” viene determinada por el resultado de dicha prueba, considerando un test positivo cuando la BhCG en plasma alcanza 50 mUI/ml, independientemente de si posteriormente el embarazo fue interrumpido o llegó a término.

Figura 2: Proceso Fecundación In Vitro (FIV)



Abreviaturas: Eje h-h: eje hipotálamo-hipófisis; E2: estradiol; FIV: Fecundación in vitro; GnRh: hormona liberadora de gonadotropinas; hCG: gonadotropina coriónica humana; ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides; PG: Progesterona.

4.3. TIPO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis se llevó a cabo mediante el programa de análisis estadístico STATA.

Se realizó un análisis descriptivo en el

cual se calculó media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico para las variables continuas. Las variables cualitativas y cuantitativas categóricas se describieron realizando porcentajes de frecuencias absolutas. Para responder a los objetivos principales emplearemos estadística analítica, utilizando test estadísticos de comparación; en este caso, la t de student, un test paramétrico, asumiendo que la distribución de nuestras variables a estudio se asemeja a una normal ya que $n > 30$ en todos los grupos. Antes de poder realizar comparaciones, nos preguntamos si los 3 grupos a estudio eran comparables por edad e IMC, para lo cual realizamos un contraste de hipótesis con la t de student, intervalos de confianza al 95%, y vimos que se superponían, siendo por tanto comparables. Las comparaciones realizadas fueron las siguientes:

- Grupo 1 (EO sin operar) vs Grupo 3 (control), para ver cuál es el efecto de tener la enfermedad per se sobre las variables a estudio.
- Grupo 1 (EO sin operar) vs Grupo 2 (EO intervenido) para ver cuál es el efecto de la cirugía sobre las variables a estudio.

Se realizó un análisis multivariante cuando existían variables que pudieran estar interfiriendo en el efecto que deseamos observar. Se crearon dos modelos de análisis multivariante: un modelo de regresión lineal múltiple para controlar por Edad, IMC y tamaño del quiste el efecto que tenía la cirugía sobre la reserva ovárica, y otro modelo probabilístico probit para ver el efecto que ejercen sobre la probabilidad de embarazo el tener la enfermedad (grupo 1 vs grupo 3), y el haberse operado (grupo 2 vs grupo 1), ajustando por variables que puedan actuar como factores de confusión.

Tanto en las comparaciones como en el análisis multivariante un p valor $< 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

5. RESULTADOS.

Del total de pacientes incluidas en el estudio ($n=229$), 121 presentaban endometriosis ovárica sin intervenir, 43 endometriomas ováricos ya intervenidos y 65 fueron controles. Las características basales de edad, IMC y tamaño del quiste de estos tres grupos de mujeres se encuentran descritas en la Tabla 1, así como la estadística descriptiva de las variables a estudio y el número de observaciones missing para cada una de ellas. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad e IMC entre estos 3 grupos, siendo por tanto comparables (Tabla 2).

5.1. Endometrioma ovárico sin operar vs Grupo control.

5.1.1. Reserva ovárica

Las mujeres con EO mostraron niveles de AMH disminuidos significativamente

respecto al grupo control ($2,1 \pm 1,5$ ng/ml vs $3,7 \pm 3,5$ ng/ml, $p < 0,05$) y de RFA ($7,4 \pm 4,3$ vs $13,7 \pm 7,7$ $p < 0,05$) (Tabla 2).

5.1.2. Resultados FIV

Las mujeres con EO presentaron un N.o ovocitos/ciclo disminuido respecto al grupo

control en el límite de la significación ($9,2 \pm 7,5$ vs $11,3 \pm 7,1$ $p=0,063$), y una disminución del N.o de embriones C/D ($2,6 \pm 2,94$ vs $5,2 \pm 3,96$ $p < 0,05$) estadísticamente significativa. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en el N.o de embriones A/B ($0,81 \pm 1,19$ vs $0,79 \pm 1,06$ $p = 0,915$) (Tabla 2). En cuanto a la probabilidad de embarazo, esta se encontraba disminuida en las mujeres con EO (44% vs 61%), sin embargo, en el grupo control un porcentaje mayor de mujeres habían realizado 3 ciclos (9% vs 35%) (Tabla 1). Para ver si esta diferencia era significativa se realizó un análisis multivariante ajustando por edad, IMC, y N.o de ciclos; obteniendo que existe una menor probabilidad de embarazo estadísticamente significativa en las mujeres con EO (OR 0,326 IC95% (0,149 0,711), $p = 0,05$) a igualdad de edad, IMC y N.o de ciclos (Tabla 3).

5.2. Endometrioma ovárico sin operar vs endometrioma ovárico operado.

5.2.1. Reserva ovárica

Las mujeres con EO sin intervenir presentaron niveles de AMH superiores con respecto

a las mujeres operadas, sin embargo, esta diferencia no mostró ser significativa ($2,1 \pm 1,5$ vs $1,7 \pm 1,3$ $p=0,098$). En cuanto al RFA, ambos grupos presentaron niveles similares ($7,4 \pm 4,3$ vs $7,6 \pm 3,4$ $p=0,83$) (Tabla 2).

Ambos grupos presentaban diferencias significativas en cuanto al tamaño del quiste ($27,3 \pm ds$ vs $56,9 \pm ds$, $p < 0,05$) (Tabla 2), por lo que se realizó un análisis multivariante controlando por el tamaño del endometrioma, edad e IMC; obteniendo que a igualdad de características, seguían sin existir diferencias significativas en AMH (coef. -0,112, IC 95% (-0,90 0,684), $p = 0,781$) ni en RFA (coef. 1,12 IC (95% -1,298 3,54) $p=0,36$) de ambos grupos (Tabla 3).

5.2.2. Resultados FIV

No se encontraron diferencias significativas ni el N.o de ovocitos/ciclo ($9,2 \pm 7,5$ vs $8,8$

$\pm 8,1$ $p=0,76$), ni en el N.o de embriones A/B ($0,81 \pm$

Tabla 1: Estadística descriptiva y número de observaciones missing.

	Grupo	Media	Mediana	SD	Rango	Missing
Edad Mujer	Grupo 1	35,438015	35	2,96	5	-
	Grupo 2	34,813953	35	2,93	5	-
	Grupo 3	34,753845	35	3,46	4	-
IMC	Grupo 1	23,3	22,8	3,3	4,5	6
	Grupo 2	23,5	23,0	3,7	5,7	-
	Grupo 3	24,3	23,8	3,6	5,0	-
Tamaño Quiste (mm)	Grupo 1	27,3	25	13,55	13	92
	Grupo 2	56,9	53	38,1	36	-
AMH	Grupo 1	2,1	1,7	1,5	2,45	-
	Grupo 2	1,7	1,2	1,3	1,23	-
	Grupo 3	3,7	3,1	3,5	3,15	-
RFA	Grupo 1	7,4	7,0	4,3	6,0	38
	Grupo 2	7,6	7,0	3,4	4,5	-
	Grupo 3	13,7	12,5	7,7	10,5	-
NOR/ciclo	Grupo 1	9,2	7,0	7,5	6,3	-
	Grupo 2	8,8	6,0	8,1	10,0	-
	Grupo 3	11,3	9,0	7,1	9,0	-
Embriones AB/ ciclo	Grupo 1	0,81	0,50	1,19	1,00	-
	Grupo 2	0,80	0,33	1,05	1,00	-
	Grupo 3	0,79	0,33	1,06	1,00	-
Embriones CD/ciclo	Grupo 1	2,60	2	2,94	2,5	-
	Grupo 2	3,14	2	5,08	2,7	-
	Grupo 3	5,20	4	3,96	4,3	-
Embarazo		%	% No			
	Sí/no	Embarazo	embarazo			
	Grupo 1	44%	56%			29
	Grupo 2	55%	45%			-
Número de ciclos		1 ciclo	2 ciclos	3 ciclos		
	Grupo 1	64%	27%	9%		-
	Grupo 2	67%	16%	16%		-
	Grupo 3	43%	22%	35%		-

Abreviaturas: AMH: hormona antimülleriana; IMC: índice de masa corporal; NOR: N.o de ovocitos recuperados; RFA: recuento de folículos antrales; SD: desviación estándar.

1,19 vs 0,8 \pm 1,05 $p=0,97$) o C/D (2,6 \pm 2,94 vs 3,14 \pm 5,08 $p=0,4$). Tampoco en la probabilidad de embarazo ajustando por edad, IMC, N.o ciclos y tamaño del quiste (OR 2,295 IC95% (0,579 9,086), $p=0,237$). (Tablas 2, 3).

6. DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos muestran que la reserva ovárica (AMH, RFA) es significativamente menor en mujeres con EO comparado con controles de edad e IMC similares. Estos hallazgos coinciden con los descritos en estudios previos (Jiang & Nie, 2020; Kasapoglu et al., 2018; González-Foruria et al., 2020; Muzii et al., 2018; Uncu et al., 2013; Wu et al., 2021) y con nuestra hipótesis

Tabla 2: Comparaciones realizadas entre grupos.

	Grupo 1	Grupo 3	t	p
	media (sd)	media (sd)		
AMH	2,1 (1,5)	3,7 (3,5)	-4,43	.000
RFA	7,4 (4,3)	13,7 (7,7)	-6,57	.000
NOR/Ciclo	9,2 (7,5)	11,3 (7,1)	-1,86	.063
Embriones AB/ciclo	0,81 (1,19)	0,79 (1,06)	0,106	.915
Embriones CD/ciclo	2,6 (2,94)	5,2 (3,96)	-5,06	.000
Edad	35,4 (2,96)	34,75(3,46)	1,413	.159
IMC	23,3 (3,3)	24,3 (3,6)	-1,758	.08
	Grupo 1	Grupo 2	t	p
	media (sd)	media (sd)		
AMH	2,1 (1,5)	1,7 (1,3)	1,66	.098
RFA	7,4 (4,3)	7,6 (3,4)	-0,21	.83
NOR/Ciclo	9,2 (7,5)	8,8 (8,1)	0,29	.76
Embriones AB/ciclo	0,81 (1,19)	0,8 (1,05)	0,03	.97
Embriones CD/ciclo	2,6 (2,94)	3,14 (5,08)	-0,83	.403
Edad	35,4 (2,96)	34,81(2,93)	1,188	.236
IMC	23,3 (3,3)	23,5 (3,7)	-0,22	.8256
Tamaño quiste	27,3(13,55)	56,9 (38,1)	-6,33	.000

Abreviaturas: AMH: hormona antimülleriana; IMC: índice de masa corporal; NOR: N.o de ovocitos recuperados; RFA: recuento de folículos antrales; SD: desviación estándar. *Establecido p-valor <0,05 como valor de significación estadística.

Tabla 3: Análisis multivariante.

Efecto de haberse operado sobre marcadores de reserva ovárica (AMH, RFA) y probabilidad de embarazo / Efecto de EO sobre probabilidad de embarazo; controlando por variables que puedan actuar como factor de confusión.

	coeficiente	SD	t	p	IC 95%
AMH					
Edad	-0,155	0,042	-3,68	0	(-0,238 -0,071)
IMC	-0,013	0,036	-0,35	0,725	(-0,085 0,598)
Tamaño quiste	-0,004	0,006	-0,73	0,464	(-0,0175 0,008)
Operación	-0,112	0,4	-0,28	0,781	(-0,909 0,684)
RFA					
Edad	-0,38	0,127	-3,01	0,003	(-0,635 -0,13)
IMC	-0,11	0,109	-1,06	0,291	(-0,333 0,1)
Tamaño quiste	-0,048	0,018	-2,56	0,012	(-0,086 -0,01)
Operación	1,124	1,22	0,92	0,36	(-1,298 3,54)
	OR	SD	z	p	IC 95%
Embarazo					
Edad	0,831	0,051	-3,01	0,003	(0,737 0,937)
IMC	0,99	0,05	-0,15	0,88	(0,898 1,095)
Ciclo	0,425	0,103	-3,52	0	(0,264 0,684)
Enfermedad	0,326	0,129	-2,81	0,005	(0,149 0,711)
Edad	0,804	0,618	-2,83	0,005	(0,691 0,935)
IMC	0,981	0,06	-0,31	0,759	(0,87 1,106)
Ciclo	0,36	0,124	-2,96	0,003	(0,183 0,708)
Tamaño quiste	1	0,01	0,59	0,555	(0,983 1,031)
Operación	2,295	1,611	1,18	0,237	(0,579 9,086)

Abreviaturas: AMH: hormona antimülleriana; IMC: índice de masa corporal; NOR: N.o de ovocitos recuperados; OR: odds ratio; RFA: recuento de folículos antrales; SD: desviación estándar. *Establecido p-valor <0,05 como valor de significación estadística.

inicial. Podrían explicarse por el aumento de estrés oxidativo, aunque son varios los factores que pueden hacer que la reserva ovárica se vea dañada en mujeres con endometrioma (da Broi et al., 2019). Se necesitarían más

estudios para discernir con claridad el impacto que tiene cada uno sobre el tejido ovárico.

En nuestro trabajo, a diferencia de lo publicado por Esinler et al. (2012), si encontramos diferencias significativas en los parámetros empleados para medir la reserva ovárica en estos dos grupos de mujeres (EO sin intervenir vs controles) pese a ser la media del tamaño del quiste en el grupo de mujeres con EO sin intervenir $< 3\text{cm}$ (2,73cm, Tabla1). No se tuvo en cuenta la uni/bilateralidad de la enfermedad en este estudio, sin embargo, tendría sentido pensar que, a mayor tamaño del quiste y presencia de bilateralidad, mayor daño histológico sobre el ovario, y menor reserva ovárica (Karadağ et al., 2020).

En cuanto al efecto de la cirugía sobre la reserva ovárica, este estudio no encontró diferencias significativas en los niveles de AMH ni el RFA de las mujeres operadas al compararlas con mujeres no operadas, en contra de la hipótesis inicialmente planteada. Varios autores si describen una disminución significativa (Hamdan et al., 2015; Jiang & Nie, 2020; Raffi et al., 2013; Uncu et al., 2013; Younis et al., 2022), atribuible a la destrucción de tejido ovárico sano durante la cirugía, cambios inflamatorios postquirúrgicos...etc, aunque el carácter permanente o transitorio de esta sigue siendo objeto de debate. Algunos defienden que en algunos casos el descenso de AMH es recuperable al cabo de 12 meses (Wang et al., 2019), mientras que otros defienden que es irreversible (Younis et al., 2022). Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se realizó un seguimiento de los niveles de AMH ni del recuento folicular. Tampoco se incorporó al análisis el tiempo pasado desde la operación hasta la determinación de la reserva ovárica, que en ocasiones podía ser de varios años. Esto puede afectar a nuestros resultados si el descenso en AMH fuese algo temporal que se recupera con el paso de los años, ya que no podríamos observar el verdadero efecto que ejerce la cirugía sobre estos parámetros. Se realizó además una regresión múltiple ajustando en función del tamaño del quiste, que resultó ser mayor en el grupo de mujeres operadas, observando que a iguales características seguían sin existir diferencias en la reserva ovárica de ambos grupos. No obstante, estos resultados deben ser interpretados con precaución, pues este dato no pudo ser recogido en 92 mujeres del estudio, disminuyendo así mucho el tamaño muestral y el poder estadístico de las conclusiones que puedan obtenerse al respecto.

En lo referente al éxito o fracaso de la FIV en mujeres con endometrioma, este estudio refleja un claro efecto perjudicial del quiste endometriósico sin intervenir con respecto de mujeres que realizan TRA por otros

motivos, sin presentar patología sobre el ovario. En concreto, se aprecia un descenso del NOR en el límite de la significación, del número de embriones C/D y de la probabilidad de embarazo, habiendo ajustado por ciclos realizados. El número de embriones A/B sin embargo es similar en ambos grupos. Posiblemente si el tamaño muestral del estudio fuera mayor, se podría ver una disminución del NOR/ciclo que llegara a ser significativa. Esto va en línea con nuestra hipótesis inicial y con los resultados hallados por otros muchos autores (Alshehre et al., 2021; Hamdan et al., 2015; Wu et al., 2021) y podría ser debido a, por un lado, la menor reserva ovárica de la que parten las mujeres con endometriosis y por otro a la mayor dificultad técnica de la punción folicular sobre un ovario con quistes endometriósicos. Un menor NOR explicaría la menor cantidad de embriones obtenida y la menor probabilidad de embarazo, no obstante revisiones sistemáticas recientemente publicadas concluyen que no existe diferencia en la probabilidad de embarazo en ambos grupos (Alshehre et al., 2021; Hamdan et al., 2015). Cabe mencionar que en estos artículos se estudia la variable “tasa de embarazo clínico” mientras que en este estudio se entiende como embarazo una prueba de hCG en sangre positiva, sin confirmación ecográfica en las semanas posteriores, lo que podría dar lugar a las discrepancias observadas en los resultados. En cuanto al número y la calidad de embriones, son pocos los estudios que incluyan estas variables y existe evidencia tanto a favor (Wu et al., 2021) como en contra (Alshehre et al., 2021) de una disminución de embriones A/B o embriones totales en mujeres con endometriosis.

Por último, atendiendo a los resultados obtenidos, y en concordancia con la evidencia existente la cirugía no parece afectar a los resultados de la FIV ni a la probabilidad de obtener un embarazo (Hamdan et al., 2015; Nickkho-Amiry et al., 2018; Wu et al., 2021). Algunos autores sugieren incluso que las mujeres operadas previamente podrían tener un mayor porcentaje de embriones de tipo A/B (Wu et al., 2021) aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias.

Estos hallazgos son de vital importancia para el pronóstico reproductivo de las mujeres afectas de endometriosis, pues, aunque la evidencia disponible vaya a favor de una reducción de la reserva ovárica tras la cirugía, en nuestro trabajo no encontramos un efecto deletéreo de la cirugía en cuanto al porcentaje de embarazos/ N.º de embriones obtenidos en dichas técnicas de reproducción asistida. Podría aconsejarse entonces la cirugía previa, sobre todo destinada al control de síntomas o si los quistes presentan un tamaño que dificulte la punción folicular (ESHRE, 2022).

Este estudio contribuye a aumentar la evidencia

disponible sobre la influencia que tiene el endometrioma y su manejo expectante o quirúrgico sobre la reserva ovárica y los resultados reproductivos de la FIV. Existen pocos estudios que incluyan resultados de la FIV y que comparen estos tres grupos de mujeres simultáneamente. No obstante, se necesitan más estudios de carácter prospectivo que tengan en cuenta la uni/bilateralidad y el tamaño del quiste, el tipo de endometriosis y la técnica quirúrgica empleada, para poder mejorar el plan terapéutico y el asesoramiento reproductivo de estas mujeres.

7. CONCLUSIONES.

Los resultados de este estudio apoyan la evidencia existente a favor de una disminución de la reserva ovárica y del NOR en mujeres con endometriosis, que podría reducir la probabilidad de embarazo con respecto de un grupo control. Esta disminución podría verse exacerbada tras la intervención quirúrgica del quiste, aunque en este estudio no se encontraron diferencias significativas. Tampoco se hallaron diferencias en cuanto a los resultados reproductivos de la FIV. Son necesarios más estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral que respalden estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alshehre, endometrioma on in vitro fertilisation/ intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. In *Archives of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 303, Issue 1, pp. 3–16). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH
2. Almog, B., Shehata, F., Shezaf, B., Tan, S. L., & Tulandi, T. (2011). Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 95(2), 525–527. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.011>
3. da Broi, M. G., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Ethnopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. In *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida* (Vol. 23, Issue 3, pp. 273–280). Sociedade Brasileira de Reproducao Assistida. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
4. European Society of Human Reproduction and embryology (2022). Guideline Endometriosis. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx>
5. Esinler, I., Bozdog, G., Arikan, I., Demir, B., & Yarali, H. (2012). Endometrioma ≤ 3 cm in diameter per se does not affect ovarian reserve in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 74(4), 261–264. <https://doi.org/10.1159/000339630>
7. Hamdan, M., Dunselman, G., Li, T. C., & Cheong, Y. (2015). The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 21(6), 809–825. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv035>
8. Jiang, D., & Nie, X. (2020). Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(5), 1–1. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9242>
9. Karadağ, C., Yoldemir, T., Demircan Karadağ, S., & Turgut, A. (2020). The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(4), 531–536. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1633518>
10. Kasapoglu, I., Ata, B., Uyaniklar, O., Seyhan, A., Orhan, A., Yildiz Oguz, S., & Uncu, G. (2018). Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertility and Sterility*, 110(1), 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.015>
11. Leone Roberti Maggiore, U., Scala, C., Venturini, P. L., Remorgida, V., & Ferrero, S. (2015). Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human Reproduction*, 30(2), 299–307. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu308>
12. Mansour, G., Aziz, N., Sharma, R., Falcone, T., Goldberg, J., & Agarwal, A. (2009). The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertility and Sterility*, 92(1), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.048>
13. Matsuzaki, S., & Schubert, B. (2010). Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2431–2432. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.068>
14. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. (2014). Endometriosis is still a challenge. *Journal of Medicine and Life* 7(3) 349-357.
15. Mujer, D., González-Foruria, I., Soldevila, P. B., Rodríguez, I., Rodríguez-Purata, J., Pardos, C., García, S., Ángela Pascual, M., Barri, P. N., & Polyzos, N. P. (2020). RBMO VOLUME 00 ISSUE 0 2020 KEY WORDS Do ovarian endometriomas affect ovarian response to ovarian stimulation for IVF/ICSI? <https://doi.org/10.1016/j>
16. Muzii, L., di Tucci, C., di Felicianantonio, M., Galati, G., di Donato, V., Musella, A., Palaia, I., & Panici, P. B. (2018). Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic

- review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 110(5), 932-940.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.025>
17. Nickkho-Amiry, M., Savant, R., Majumder, K., Edi-O'sagie, E., & Akhtar, M. (2018). The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when
 18. Raffi, F., Metwally, M., & Amer, S. (2012). The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(9), 3146–3154. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1558>
 19. Scutiero, G., Iannone, P., Bernardi, G., Bonaccorsi, G., Spadaro, S., Volta, C. A., Greco, P., & Nappi, L. (2017). Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>
 20. Simoens, S., Dunselman, G., Dirksen, C., Hummelshoj, L., Bokor, A., Brandes, I., Brodsky, V., Canis, M., Colombo, G. L., Deleire, T., Falcone, T., Graham, B., Halis, G., Horne, A., Kanj, O., Kjer, J. J., Kristensen, J., Lebovic, D., Mueller, M., ... Dhooghe, T. (2012). The burden of endometriosis: Costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Human Reproduction*, 27(5), 1292–1299. <https://doi.org/10.1093/humrep/des073>
 21. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio de la reserva funcional ovárica. (2017). *Progresos de obstetricia y ginecología*, 60 (4), 388-397.
 22. Taylor, H. S., Kotlyar, A. M., & Flores, V. A. (2021). Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. In *The Lancet*, 397(10276), 839–852. Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5)
 23. Uncu, G., Kasapoglu, I., Ozerkan, K., Seyhan, A., Oral Yilmaztepe, A., & Ata, B. (2013). Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Human Reproduction*, 28(8), 2140–2145. <https://doi.org/10.1093/humrep/det123>
 24. van den Bosch, T., & van Schoubroeck, D. (2018). Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. In *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 51, pp. 16–24). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013>
 25. compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(4), 1043–1057.
 26. Wu, Y., Yang, R., Lan, J., Lin, H., Jiao, X., & Zhang, Q. (2021). Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.739228>
 27. Wang, Y., Ruan, X., Lu, D., Sheng, J., & Mueck, A. O. (2019).
 28. Younis, J. S., Shapso, N., Ben-Sira, Y., Nelson, S. M., & Izhaki, I. (2022). Endometrioma surgery—a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 226, Issue 1, pp. 33-51.e7). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.102>
 29. Zondervan, K. T., Becker, C. M., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1810764>



**EXPLORING
MENOPAUSE
AND VMS**



astellas

¿Conoce el mecanismo de los síntomas vasomotores (SVM) de la menopausia?

Ver cómo actúa

©2023 Astellas Pharma Ltd. Todos los derechos reservados.

MAT-ES-NON-2023-00127

Artículo Original

Análisis de supervivencia de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en el Hospital Universitario Puerta de Hierro

Survival analysis of patients diagnosed with endometrial carcinoma at the Puerta de Hierro University Hospital

Rodríguez Llamas E, García-Espantaleón Navas M

Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en países desarrollados y tiene una elevada supervivencia a los 5 años. Los carcinomas de tipo 2 tienen peor pronóstico que los de tipo 1 y las pacientes diagnosticadas en estadios precoces (I, II) tienen mejor pronóstico que las diagnosticadas tardíamente (III, IV). La cirugía es un pilar fundamental del tratamiento, seguida o no de quimioterapia o radioterapia adyuvante. Un 25% de las pacientes operadas de cáncer de endometrio tendrán complicaciones tras el tratamiento, aunque la mayoría serán leves.

Materiales y métodos: Estudiamos retrospectivamente a las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma de endometrio en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (2014- 2018), recogiendo datos del tratamiento, supervivencia y complicaciones.

Resultados: El tipo tumoral se relacionó de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de recibir tratamiento con quimioterapia primaria, radioterapia

adyuvante y quimioterapia adyuvante, no con el tipo de cirugía. La supervivencia global a los 5 años fue de 81.41%. La supervivencia libre de enfermedad fue de 75.65%. No se encontraron diferencias significativas entre el tipo de cirugía y la presencia de complicaciones.

Conclusiones: El tipo tumoral se relacionó con el tratamiento recibido, no con el tipo de cirugía. Los intervalos de tiempo diagnóstico-cirugía y cirugía-tratamiento adyuvante están en los límites recomendados. La supervivencia a los 5 años y la supervivencia libre de enfermedad fue similar a la descrita por otros grupos. Las complicaciones más frecuentes fueron la infección del tracto urinario y las complicaciones menores de la herida quirúrgica.

Palabras Clave: carcinoma de endometrio, tratamiento, supervivencia, supervivencia libre de recaída, complicaciones quirúrgicas.

ABSTRACT

Background: Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries and it has a high overall survival. Type 2 tumors have a worse prognosis than type 1 tumors, just like early-stage tumors (I, II) have a better prognosis than advanced-stage tumors (III, IV). Surgery is a main step in the treatment of endometrial cancer, followed or not by adjuvant chemotherapy or radiotherapy. 25% of patients will have surgical complications, most of them mild.

Methods: We collected data about treatment, surveillance and surgical complications from the patients diag-

CORRESPONDENCIA:

Elena Rodríguez Llamas

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

nosed in Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (2014-2018).

Results: There was a significant relationship between the tumor type and the odd of receiving surgery, adjuvant radiotherapy or chemotherapy, but not with the modality of the surgery. 5-year overall survival was 81.41% and 5-year disease-free survival was 75.65%. No significant differences between surgical modality and complications were found.

Conclusions: A significant relationship between tumor type and the treatment received was found, but not with the surgical modality. The time interval between diagnosis and surgery, and between surgery and adjuvant therapy was just as recommended. Overall survival as well as disease-free survival was similar to what had been previously described by other authors. The most common complications were urinary tract infections and minor complications of the surgical incisions.

Key words: endometrial carcinoma, treatment, survival, disease-free survival, surgical complications.

INTRODUCCIÓN

Entre los cánceres de origen ginecológico, el más frecuente en los países desarrollados es el cáncer de endometrio. En España se estima una incidencia de 13,1 por cada 100.000 mujeres en 2020 (WHO-World Health Organization, 2020).

La supervivencia a 5 años en estas mujeres es de un 81,1% (National Cancer Institute, 2022). Diversos factores se relacionan con esta supervivencia, dependientes tanto del tumor como de la paciente: el tipo histológico (peor pronóstico los no endometrioides), el grado de diferenciación (peor pronóstico grado 3, pobremente diferenciado), existencia de invasión linfovascular extensa, estadio al diagnóstico, enfermedad residual tras la cirugía, etc (Koskas, 2021).

Tradicionalmente, se han dividido los carcinomas de endometrio en tipo 1 y tipo 2, según el tipo histológico. El tipo 1 comprende los tumores endometrioides bien o moderadamente diferenciados (G1-G2) y los adenoacinosos, mientras que el tipo 2 incluye a los endometrioides pobremente diferenciados (G3), los serosos, de células claras, carcinosarcomas y carcinomas indiferenciados. Los carcinomas tipo 1 tienen una supervivencia a los 5 años de 85,6% mientras que los de tipo 2 tienen peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años de 58,8% (Bokhman, 1983).

Actualmente, la tendencia es complementar la clasificación histológica con una nueva clasificación que uti-

liza las características moleculares. Esta clasificación molecular divide a los carcinomas de endometrio en 4 grupos en función de que presenten mutaciones en el gen POLE, inestabilidad de microsatélites, mutaciones en TP53 o ninguna característica molecular específica. Cada grupo tiene un pronóstico diferente, siendo los de mejor pronóstico los que presentan mutación en POLE y los de peor pronóstico los que presentan mutaciones en TP53 (Koskas, 2021). Esta clasificación molecular es una de las grandes actualizaciones sobre el cáncer de endometrio en los últimos años y se está incorporando progresivamente en las guías de práctica clínica.

Otro factor que influye significativamente en la supervivencia es el estadio al diagnóstico. Las pacientes diagnosticadas en estadios iniciales tienen una supervivencia de hasta un 93.4% a los cinco años, que disminuye progresivamente hasta el 25.4% en las pacientes con metástasis al inicio (Kosary, 1994).

El tratamiento de elección del carcinoma de endometrio continúa siendo la cirugía, seguida o no de quimioterapia o radioterapia adyuvantes en función del riesgo de recaída de la enfermedad.

El objetivo de la cirugía en estadios iniciales es eliminar el tumor y conocer el alcance de la enfermedad, ya que las pruebas radiológicas realizadas al inicio pueden subestimar el estadio (Koskas, 2021). La cirugía en estadios iniciales incluye la histerectomía total con anexectomía bilateral y la valoración de la afectación ganglionar. Clásicamente, la manera de estadificar quirúrgicamente la extensión ganglionar ha consistido en la realización de una linfadenectomía pélvica bilateral y para-aórtica hasta el nivel de las venas renales. Tras demostrarse que la linfadenectomía no tiene efecto terapéutico en estadios iniciales (Frost, 2017), la linfadenectomía completa está siendo desplazada por la detección selectiva del/los ganglios centinela/s en casos determinados, por ejemplo, en pacientes en estadios I y II (Concin, 2021). En tumores endometrioides de bajo grado limitados al endometrio, la cirugía puede limitarse a la histerectomía con anexectomía bilateral, pudiendo omitir la detección del ganglio centinela (Concin, 2021).

En estadios III y IV, el objetivo principal de la cirugía es conseguir una citorreducción completa hasta no dejar tumor macroscópicamente visible con una morbilidad aceptable. En estos casos la linfadenectomía completa tampoco ha demostrado mejores resultados que la resección de los ganglios macroscópicamente afectados (Concin, 2021).

En ocasiones, la cirugía tiene una finalidad paliativa, ya sea por la extensión de la enfermedad o en pacientes cuyas características impiden un procedimiento reglado. La indicación principal para realizar una cirugía paliativa

es el sangrado vaginal excesivo, no corregible con otros tratamientos menos invasivos (American Cancer Society, 2019).

Las cirugías pueden realizarse por vía laparoscópica o laparotómica, siendo de elección la primera en estadios iniciales o con afectación ganglionar limitada porque ha demostrado una menor pérdida sanguínea durante el procedimiento y a una estancia hospitalaria más corta (Galaal, 2012). No se ha demostrado que la supervivencia, ni el número de recaídas, sea mayor por ninguno de los dos abordajes (Galaal, 2012).

Un 25% de las pacientes operadas de cáncer de endometrio tendrá complicaciones, aunque la mayoría de ellas serán leves (63%) (Piovano, 2014). Entre las más frecuentes se encuentran la anemia que requiere transfusión (6,3%), infecciones de la cúpula vaginal (3,6%), infecciones del tracto urinario (ITU) (3,2%) e infecciones de la herida quirúrgica (1,8%) (Åkesson, 2021). Para reducir el riesgo de estas complicaciones se recomienda una técnica quirúrgica depurada, incluyendo la colocación correcta de la paciente en la mesa quirúrgica, evitar la manipulación intrauterina o realizarla bajo control laparoscópico, una hemostasia cuidadosa, una técnica correcta de cierre de la colpotomía y de las heridas quirúrgicas, limitar procedimientos invasivos innecesarios en las vías urinarias bajas e implementar protocolos de recuperación intensificada (protocolo E.R.A.S., del inglés Enhanced Recovery After Surgery).

También pueden presentarse otras complicaciones como el linfedema tras linfadenectomías (incluso meses o años después de la cirugía) (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019), fistulas genito-urinarias, estenosis vaginales (Sociedad Española de Oncología Médica, 2019), etc. Muchas de estas complicaciones, aunque pueden ser causadas por el procedimiento quirúrgico, pueden ser también consecuencia de tratamientos adyuvantes como la radioterapia. Por ello es importante una adecuada selección de pacientes que evite el sobretratamiento y, así, algunas de las complicaciones asociadas.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo de este trabajo es estudiar a las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (HUPHM) entre los años 2014-2018, ambos incluidos, y analizar los siguientes aspectos:

- Supervivencia global, por estadios y por tipo tumoral.
- Supervivencia libre de recaída global, por estadios y por tipo tumoral.
- Intervalo de tiempo entre diagnóstico y cirugía y entre cirugía y tratamiento adyuvante.

- Complicaciones más frecuentes.

Este trabajo forma parte de uno más extenso dirigido también a las pacientes diagnosticadas en ese intervalo de cáncer de cérvix y cáncer de ovario.

Hipótesis: Hay diferencias de supervivencia según el tipo tumoral y el estadio al diagnóstico. El tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio puede derivar en diferentes complicaciones, siendo las más frecuentes las leves.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio es un análisis retrospectivo de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (HUPHM) desde el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018.

Se ha analizado la historia clínica electrónica de todas estas pacientes desde la fecha del diagnóstico hasta el 24 de marzo de 2022, hasta su fallecimiento o hasta la pérdida de contacto.

Los datos de las pacientes se recogieron de forma anónima en una base de datos creada mediante Microsoft Excel 2203. No fue requerido un Consentimiento Informado ya que se trata de un estudio observacional en el que no se estableció contacto con las pacientes ni se intervino en el manejo de su enfermedad. Se requirió la aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de Investigación Clínica del HUPHM, cuyo informe de aprobación se recoge en el Anexo 1.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con tumores no endometriales (leiomiomasarcomas, adenocarcinomas, etc).
- Pacientes que recibieron la totalidad del tratamiento en otro centro.
- Pacientes en las que no se pudo obtener una correcta estadificación ni recibieron ningún tratamiento curativo o paliativo.

De cada paciente se recogieron las siguientes variables:

- Fecha del diagnóstico, edad al diagnóstico, tipo histológico (tipo 1 o tipo 2).
- Tratamiento: Fecha de la cirugía primaria, tipo de cirugía (laparoscópica/vaginal o laparotómica), fecha de inicio de quimioterapia adyuvante, fecha de inicio de radioterapia adyuvante, tratamiento o no con quimioterapia primaria, estadio FIGO (del francés Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique).
- Supervivencia: Fecha de la recidiva, fecha del exitus, fecha del último contacto.

- Complicaciones: lesión del tracto urinario, lesión vascular que requirió transfusión, lesión nerviosa, lesión del tracto digestivo, perforación uterina, sangrado intraoperatorio que requirió transfusión, insuficiencia respiratoria, dolor que requirió morfínicos pasado el 4o día posoperatorio, anemia que requirió transfusión, neuropatía periférica, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, complicaciones menores de la herida (sangrado leve, dehiscencia, infección), complicaciones mayores de la herida (evisceración, eventración), retención urinaria que requirió sondaje vesical, fiebre, fistula genitourinaria, fistula enterovaginal, ITU, íleo paralítico que requirió sondaje nasogástrico, neumonía posoperatoria, complicaciones de la colporrafia, linfedema o muerte perioperatoria en los primeros 30 días.

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS 26.1. Las variables de carácter cualitativo se analizaron mediante el test estadístico χ^2 y para aquellas variables con $n < 5$ en más del 25% de las casillas se utilizó el test exacto de Fisher. Los resultados se presentan tanto en valor absoluto como en porcentaje.

El análisis de la supervivencia global se realizó según el método de Kaplan-Meier y para el análisis de supervivencia por subgrupos se utilizó la prueba “log-rank”. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas si $p < 0.05$.

RESULTADOS

La muestra analizada incluyó 133 pacientes, tras aplicar los criterios de exclusión a la muestra inicial. La edad media fue de 64.7 años (mínimo=33, máximo=96). En 97 pacientes (72.93%) se diagnosticó un carcinoma tipo 1 y en 36 (27.07%) un carcinoma tipo 2. La distribución según estadio FIGO al diagnóstico se describe en la Tabla 1.

El tratamiento inicial fue quirúrgico en 118 pacientes (88.72%), mientras que 15 pacientes (11.28%) recibieron otro tipo de tratamiento (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia) por considerarse contraindicada la cirugía primaria.

El tipo tumoral se relacionó significativamente con la probabilidad de recibir quimioterapia primaria, radioterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante ($p < 0.05$), pero no con el tipo de cirugía realizada ($p=0.240$). Estos datos se encuentran recogidos en la Tabla 2.

Se ha analizado el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la cirugía primaria, resultando en 39.85 días de media (mínimo=19; máximo=81). Para realizar este

Tabla 1

Distribución por Estadios

Estadio FIGO	n	%
I	100	75.19
- IA	72	54.14
- IB	28	21.05
II	5	3.76
III	18	13.53
- IIIA	4	3.0
- IIIB	3	2.26
- IIIC1	5	3.76
- IIIC2	4	3.0
- IIIC no especificado	1	0.75
- No especificado	1	0.75
IV	7	5.26
- IVA	1	0.75
- IVB	3	2.26
- No especificado	3	2.26
No aplicable	3	2.26

FIGO, por su denominación en francés Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Tabla 2

Relación ente el Tipo Tumoral y los Diferentes Métodos de Tratamiento

	Total de pacientes n (%)	Tipo 1: n (%)	Tipo 2: n (%)	p
Qx primaria LPS/vag	98 (83.05)	78 (85.7)	20 (74.1)	0.240
Qx primaria LPT	20 (16.95)	13 (14.3)	7 (25.9)	
QT primaria	6 (4.5)	0 (0)	6 (16.7)	<0.005
RT adyuvante	54 (45.76)	37 (40.7)	17 (63.0)	0.049
QT adyuvante	27 (22.88)	11 (12.1)	16 (59.3)	0.005

Qx: Cirugía. LPS/vag: Vía laparoscópica o vaginal. LPT: Vía laparotómica. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.

cálculo se excluyeron las pacientes diagnosticadas en otros centros y derivadas al nuestro, para no aumentar el intervalo artificialmente.

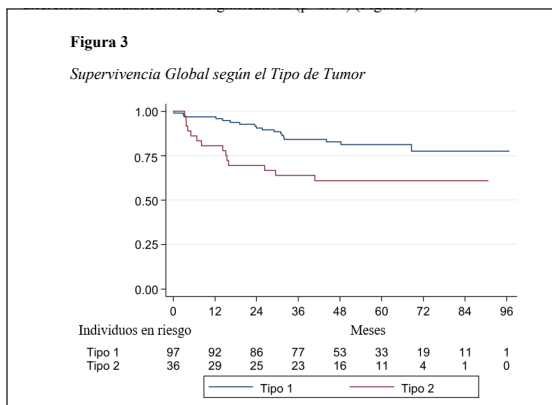
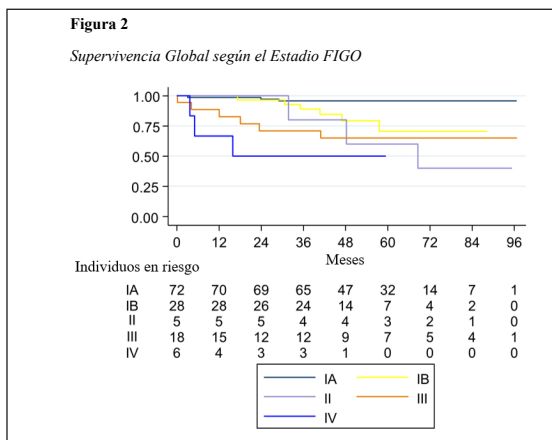
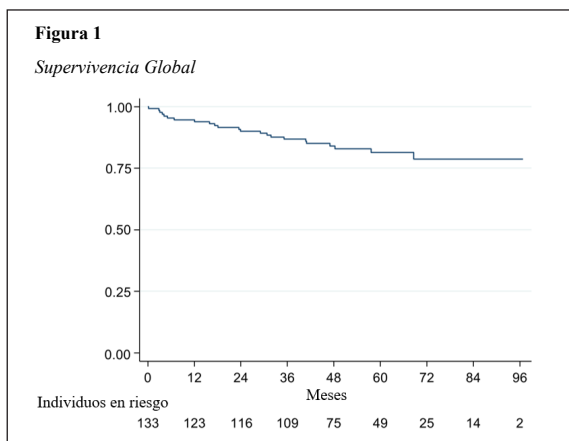
El intervalo de tiempo entre la cirugía y el tratamiento adyuvante con radioterapia fue, de media, 78.3 días (mínimo=56; máximo=97). Para este cálculo se excluyeron 6 pacientes que recibieron tratamiento exclusivo con braquiterapia en otro centro, por no disponer nuestro centro de esa opción en ese momento.

El intervalo de tiempo entre la cirugía y el tratamiento con quimioterapia adyuvante fue, de media, 42.08 días (mínimo=22; máximo=84). En este cálculo se excluyó una paciente que recibió el tratamiento en otro centro, por lo que no se pudo conocer la fecha de inicio. Para realizar los cálculos de todos los intervalos de tiempo se ha eliminado el valor mayor y menor de cada uno de ellos.

En el tiempo de seguimiento desde el diagnóstico hasta

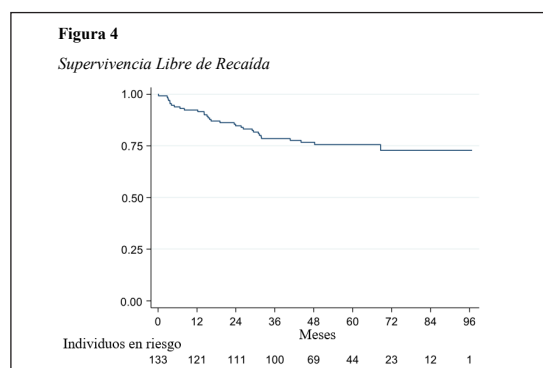
el 24 de marzo de 2022, 24 de las 133 pacientes iniciales fallecieron (18.05%).

La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico fue del 81.41% (SE 0.0369 95% CI= 0.7285-0.8749) (Figura 1). Por estadios, la supervivencia global a los 5 años en las pacientes con tumores en estadio IA fue del 95.77%, descendiendo al 70.47%, 60.00%, 64.93% y 0.00% en estadio IB, II, III y IV, respectivamente (Figura 2).

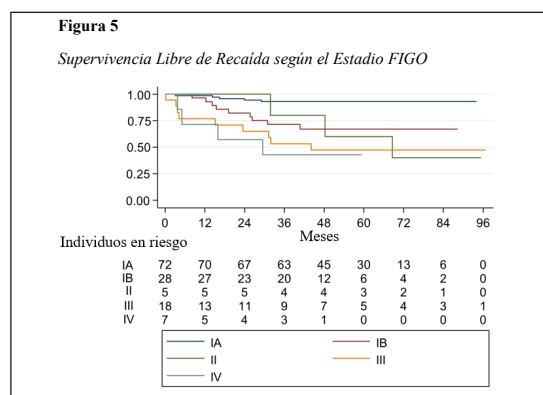


Según el tipo tumoral, la supervivencia global a los 5 años en las pacientes con tumores tipo 1 fue del 85.01%, (SE 0.0418 95% CI= 0.7452-0.9142), mientras que en las pacientes con tumores tipo 2 fue del 71.19% (SE 0.0770 95% CI= 0.5304-0.8335), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.04$) (Figura 3).

En lo que respecta al intervalo de tiempo libre de recaída, se registraron 17 pacientes que sufrieron una recaída de las 133 pacientes iniciales (12.78%). La supervivencia libre de recaída a los 5 años del diagnóstico fue del 75.65% (SE 0.0384 95% CI= 0.6713-0.8225) (Figura 4).

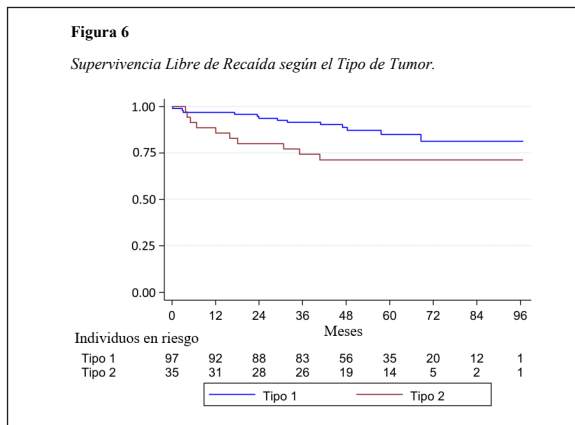


Por estadios se observa que el 92.96% de las pacientes en estadio I estaban libres de recaída a los 5 años de seguimiento, disminuyendo a 66.96%, 60.00%, 47.22% y 0.00% en pacientes en estadio IB, II, III y IV, respectivamente (Figura 5).



Según el tipo histológico, el 81.22% de las pacientes con tumores tipo 1 estaban libres de recaída a los 5 años, mientras que en pacientes con tumores tipo 2 la probabilidad disminuyó al 60.85% ($p=0.008$) (Figura 6).

De las 118 pacientes intervenidas quirúrgicamente, 31 pacientes (26.27%) sufrieron complicaciones. De las 98

Figura 6*Supervivencia Libre de Recaída según el Tipo de Tumor.*

pacientes operadas por vía laparoscópica o vaginal, 23 de ellas sufrieron algún tipo de complicación (23.5%). De las 20 pacientes intervenidas mediante laparotomía, 8 de ellas tuvieron alguna complicación (40%). No se encontraron diferencias significativas entre el tipo de cirugía y la pre-

Tabla 3*Complicaciones en 118 pacientes intervenidas*

Complicaciones	n	%
Lesión del tracto urinario	2	1.69
Lesión vascular con necesidad de transfusión intraoperatoria	1	0.85
Lesión nerviosa	2	1.69
Lesión del tubo digestivo	1	0.85
Perforación uterina	1	0.85
Insuficiencia respiratoria	2	1.69
Anemia en el posoperatorio que requirió transfusión	2	1.69
Complicaciones menores de la herida quirúrgica	10	8.47
Complicaciones mayores de la herida quirúrgica	3	2.54
Fiebre en el posoperatorio	6	5.08
Fístula enterovaginal	1	0.85
Ileo paralítico que requirió sonda nasogástrica	0	0
ITU	10	8.47
Retención aguda de orina	0	0
Trombosis venosa profunda	2	1.69
Tromboembolismo pulmonar	0	0
Complicaciones de la colpografía	6	5.08
Linfedema	2	1.69
Muerte posoperatoria en los primeros 30 días	1	0.85

ITU: Infección del Tracto Urinario

sencia de complicaciones ($p=0.163$). Las complicaciones se encuentran descritas en la Tabla 3.

DISCUSIÓN

En el HUPHM, el tratamiento más adecuado para cada paciente se discute en el Comité Multidisciplinar de Tumores Ginecológicos, siguiendo las guías clínicas de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y de la European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). Como era de esperar, en nuestro estudio el tipo tumoral (tipo 1 o tipo 2) se relacionó de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de recibir tratamiento con quimioterapia primaria, quimioterapia adyuvante y RT adyuvante ($p<0,005$).

Por el contrario, no se hallaron diferencias significativas entre el tipo histológico del tumor y la vía quirúrgica utilizada ($p=0.240$), ya que la decisión de la vía no depende estrictamente del tipo de tumor, sino que tiene en cuenta otros factores. En general, se recomienda la vía mínimamente invasiva ya que se ha demostrado que tiene una supervivencia similar a la vía laparotómica, pero con una recuperación más rápida (Galaal, 2012). Una de las principales razones por las que se opta por la vía laparotómica es que la extensión de la enfermedad impida realizar la reducción completa por vía laparoscópica, por ejemplo, si existe una afectación extensa del retroperitoneo o del peritoneo.

El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la cirugía fue de 39.85 días (5.6 semanas), lo cual está dentro del tiempo recomendado por la FIGO, no más de 6 semanas (Koskas, 2021). Aun así, se ha demostrado que en las pacientes con tumores de tipo 1 (la mayoría de pacientes de nuestro estudio), un mayor tiempo entre diagnóstico y cirugía no se relaciona con una peor supervivencia (Koskas, 2021).

El intervalo de tiempo entre la cirugía y el tratamiento adyuvante con radioterapia fue de 78.3 días (11 semanas). Según las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network), la braquiterapia se debe administrar tan pronto como la cicatriz de la colpografía esté curada, recomendándose entre la semana 6 y 8, y siempre dentro de las primeras 12 semanas (NCCN, 2022). En nuestras pacientes el intervalo entre cirugía y radioterapia está dentro de los límites recomendados de 12 semanas, pero excede las 8 semanas. Esto puede ser porque 23 pacientes recibieron el tratamiento con radioterapia después de la quimioterapia, lo que prolongó el intervalo.

El intervalo entre la cirugía y la quimioterapia adyuvante fue 42.08 días (6 semanas). Aunque no hay recomendaciones específicas en este sentido para el cáncer de endometrio, se tienden a seguir las recomendaciones que la NCCN da para el cáncer de ovario, es decir, administrar

el tratamiento en las primeras 6 semanas (NCCN, 2022), lo cual se ajusta a las pacientes de nuestro estudio.

En términos de supervivencia, 24 de las 133 pacientes fallecieron (18.05%), siendo la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de 81.41%. Según el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, la supervivencia a los 5 años es alrededor de un 81,1% (National Cancer Institute, 2022), que coincide con la obtenida en nuestras pacientes.

La supervivencia a los 5 años publicada en algunas series en estadio IA es 93.4%, en estadio IB es 86%, en el estadio II es 72.9%, en el estadio III es 48.1% y en las pacientes en estadio IV es un 25.4% (Kosary, 1994). La supervivencia a los 5 años encontrada en nuestras pacientes es, por tanto, similar a la publicada en algunas series, excepto en las pacientes con estadio IV. Esto podría atribuirse a que en nuestra serie solo hubo 7 pacientes diagnosticadas en estadio IV.

La supervivencia global a los 5 años en las pacientes de nuestro estudio con tumores tipo 1 es 85.01%, mientras que en las pacientes con tumores tipo 2 es 71.19%. Cuando Bokhman publicó en 1983 esta clasificación, los carcinomas de tipo 2 tenían una supervivencia a los 5 años de 58,8%, mientras que en los tumores de tipo 1 era de 85,6% (Bokhman, 1983). Comparado con las pacientes de nuestro estudio, la supervivencia en tumores de tipo 1 es similar pero la supervivencia en tumores de tipo 2 parece ser mayor en nuestra serie, lo que podría explicarse porque en los últimos años se ha mejorado la técnica quirúrgica y los tratamientos adyuvantes. Esta diferencia puede que solo se haya visto en los tumores de tipo 2 ya que los de tipo 1 son de tan buen pronóstico que las pacientes que fallecen son las diagnosticadas en estadios avanzados, que son la minoría de estas pacientes.

En lo que respecta al intervalo libre de recaída, se han registrado 17 pacientes que han sufrido una recaída de las 133 pacientes iniciales (12.78%), siendo la supervivencia libre de recaída a los 5 años 75.65%. Según otros estudios publicados, 16% de los pacientes recaen (Ørtoft, 2013), es decir, que en 84% de los pacientes no hay recaídas, siendo este dato levemente mayor que el de nuestra serie.

Por estadios se observa que el 92.96% de las pacientes en estadio I están libres de recaída a los 5 años de seguimiento, disminuyendo a 66.96%, 60.00%, 47.22% y 0.00% en pacientes en estadio IB, II, III y IV, respectivamente. En el estudio previamente mencionado el 87.5%, 70.5%, 59.6% de las pacientes de estadios I, II y III, respectivamente, no tienen ninguna recaída (Ørtoft, 2013), siendo estos resultados algo menores en estadio I y poco mayores en estadios I y III que en nuestro estudio.

El tipo tumoral también se relaciona en nuestra serie con la supervivencia libre de recaída de manera significa-

tiva. En 2013 se realizó un estudio en el que se dividía a las pacientes según su riesgo, de manera que los de riesgo bajo e intermedio cumplían criterios similares a los tumores de tipo 1 y los de alto riesgo se asemejaban a los de tipo 2. En este estudio encontraron un 6.3% de los pacientes de bajo riesgo, 21.6% los de riesgo intermedio y 32.1% los de alto riesgo con recaída (Ørtoft, 2013), es decir, estaban libres de recaída un 93.7%, un 78.4% y un 67.9%, respectivamente. Estos son resultados muy similares a los de nuestra serie.

Respecto a las complicaciones, en nuestra serie no fue posible estudiar la relación estadística entre cada una de las complicaciones y el tipo de cirugía u otros factores relacionados.

Las complicaciones más frecuentes fueron la ITU en 10 pacientes (8.47%) y las complicaciones menores de la herida quirúrgica, también en 10 pacientes (8.47%). Comparando estos datos con los encontrados en la literatura, parece existir una tendencia a un mayor número de estas complicaciones en nuestro estudio, ya que hay estudios que refieren una frecuencia de ITU del 3.2% y complicaciones menores de la herida del 3.3% (Åkesson, 2021). Encontramos otros estudios que describen una incidencia similar de ITUs en el posoperatorio, hasta un 2.04% de las pacientes (Madhuri, 2017). Este artículo también menciona una incidencia de infecciones menores de la herida de un 4.08%. (Madhuri, 2017).

En las complicaciones mayores de la herida se han incluido las evisceraciones y eventraciones y se ha encontrado 3 casos en nuestra serie (2.54%). Al comparar esto con otros estudios, vemos que se describen un 3.3% de pacientes que sufren eventraciones (Peled, 2015), por lo que la incidencia parece que tiende a ser algo menor en las pacientes del HUPHM.

Entre las complicaciones intraoperatorias, las más frecuentes fueron la lesión del tracto urinario, observada en 2 pacientes (1.69%), y la lesión nerviosa, también en 2 pacientes (1.69%). La incidencia de estas complicaciones parece ser algo mayor que en otros estudios, en los que la lesión del tracto urinario sucede en un 0.4% de las pacientes y en otro 0.4% de las pacientes, lesión nerviosa (Åkesson, 2021). En otros casos se observa un mayor número de estas complicaciones, con un 2.04% de pacientes que sufren lesiones del tracto urinario y otro 2.04%, lesiones nerviosas (Madhuri, 2017). Por lo tanto, aunque la incidencia varía dependiendo del estudio, podemos decir que las pacientes intervenidas en el HUPHM parecen tener una incidencia de estas complicaciones similar a la descrita en la bibliografía.

Otras complicaciones intraoperatorias encontradas fueron la lesión vascular que necesitó transfusión en una paciente (0.85%) y la lesión del tubo digestivo en otra

(0.85%). La incidencia de estas complicaciones parece ser algo menor a la descrita en otros estudios, en la que se describe un 2.11% con lesión vascular (Galaal, 2012). Estos valores se mantienen constantes en otros estudios en los que un 2.04% sufren lesión vascular o sangrado intraoperatorio (Madhuri, 2017). Lo mismo ocurre con la lesión del tubo digestivo, ya que en nuestro análisis solo una paciente (0.85%) sufrió esta complicación y en otros estudios lo describen en un 1.98% de las pacientes (Galaal, 2012).

Solo una de nuestras pacientes tuvo una fistula entero-vaginal (0.85%). Esta parece ser una complicación inusual, descrita en otros estudios en alrededor de un 1% de las pacientes (Madhuri, 2017).

Solo 2 pacientes sufrieron un episodio de insuficiencia respiratoria (1.69%), incidencia similar a la descrita en otros estudios en los que se ha visto que alrededor de un 2.04% de las pacientes intervenidas sufren episodios de insuficiencia respiratoria (Madhuri, 2017).

Se debe destacar que solo 3 pacientes (2.54%) de las operadas en el HUPHM necesitaron transfusión intra o posoperatoria (0.85% durante la intervención y 1.69% en el posoperatorio), mientras que hay estudios que describen la necesidad de transfusión en un 4% de las pacientes (Madhuri, 2017) y otros hasta un 6.4% de ellas (Galaal, 2012). En los últimos años se han instaurado en nuestro centro protocolos para la optimización prequirúrgica de las pacientes con anemia a través de suplementos de hierro (protocolo E.R.A.S., Enhanced Recovery After Surgery), ya que se ha demostrado que la anemia preoperatoria aumenta el riesgo de necesidad de transfusión intraoperatoria (Stone, 2021). Esta podría plantearse como una de las razones por la que la necesidad de transfusión parece ser menor en las pacientes de nuestra serie.

Respecto a los fenómenos tromboembólicos, en nuestro estudio se detectaron 2 pacientes con trombosis venosa profunda y no se detectó ninguna paciente con tromboembolismo pulmonar, es decir, que un 1.69% de las pacientes tuvo algún evento tromboembólico. Hay estudios que describen una incidencia de tromboembolismos venosos de 0.7% y de tromboembolismo pulmonar de 0.4% (Åkesson, 2021), por lo que la incidencia total de fenómenos trombóticos es del 1.1%, un valor cercano al de nuestro estudio. Como se puede observar, estas complicaciones tromboembólicas son poco frecuentes. La frecuencia ha ido disminuyendo mucho a lo largo de estos últimos años gracias, probablemente, a diferentes medidas como el uso de la vía laparoscópica (la cual permite la movilización más precoz), la utilización de medias de compresión du-

rante todo el procedimiento (Buesing, 2015) o la utilización de heparina de bajo peso molecular en el posoperatorio.

En nuestra serie 2 pacientes (1.69%) desarrollaron linfedema. Esta es una complicación frecuente en cirugías que incluyen linfadenectomía, describiéndose en algunos estudios una incidencia de 1.1% (Åkesson, 2021), aparentemente similar a la de nuestro estudio. Tradicionalmente, la estadificación quirúrgica incluía una linfadenectomía bilateral, que asociaba linfedema hasta en un 20% de las pacientes (Smith, 2017). Actualmente, es muy frecuente realizar, en vez de linfadenectomía bilateral, la técnica de la biopsia de ganglio centinela en estadios tempranos, lo cual podría explicar la disminución del riesgo de linfedema.

De las pacientes intervenidas en el HUPHM, 6 (5.08%) tuvieron fiebre en el posoperatorio. Hay estudios que describen hasta un 10.18% de fiebre en las pacientes operadas (Tinelli, 2011), por lo que la incidencia parece ser menor en nuestras pacientes. Pero en este artículo casi la mitad de las pacientes fueron intervenidas por vía laparotómica, y al analizarse según el tipo de cirugía se observa una incidencia algo mayor de fiebre en las pacientes intervenidas por esta vía (Tinelli, 2011). En nuestro estudio solo un 16.95% de las pacientes fueron intervenidas por laparotomía, por ello, podría plantearse si la aparente menor tasa de fiebre en las pacientes del HUPHM es debido a un mayor uso de la laparoscopia.

En nuestra serie no se detectó ningún caso de retención aguda de orina ni de íleo paralítico, mientras que en otros estudios se describe un 4.08% de retención aguda de orina (Madhuri, 2017) y 1.3% de íleo paralítico o estreñimiento (Åkesson, 2021). Podría plantearse la posibilidad de que la aparente disminución de estas complicaciones en nuestra serie sea debido al menor uso de opiáceos durante y tras la cirugía. Protocolos como el E.R.A.S., instaurado en los últimos años en el HUPHM, tienen como objetivo la disminución del uso de opiáceos para disminuir la incidencia de íleo paralítico (Simpson, 2019) y de retención aguda de orina, ya que los opiáceos disminuyen la capacidad contráctil del músculo detrusor (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2019). Además, cada vez son más frecuentes los bloqueos nerviosos tipo TAP (Transversus Abdominis Plane) para el control del dolor en detrimento del uso de opiáceos.

Se han descrito 6 pacientes (5.08%) en nuestro estudio con complicaciones de la colpoptorafia, destacando la dehiscencia de la cicatriz. Según otros estudios, un 1.1% de las pacientes tienen un absceso en la cúpula vaginal y 3.6% tienen infección de la cúpula vaginal o abdominal (Åkes-

son, 2021), por lo que la incidencia de complicaciones de la colpografía parece ser similar a la de las pacientes de nuestra serie.

En nuestro estudio se ha encontrado una sola paciente con perforación uterina durante la colocación del movilizador uterino para la cirugía laparoscópica (1.02%). Aunque la incidencia es baja, existen cada vez más dudas sobre la posible relación entre la utilización del movilizador uterino y el riesgo de recaídas locales que puedan tener un impacto sobre la supervivencia. El ensayo LACC (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) publicado en 2018, demostró peores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix tratadas mediante laparoscopia (Ramirez, 2018) atribuyéndolas, entre otros factores, al uso del movilizador uterino durante la cirugía. Este factor podría ser relevante también en pacientes tratadas por cáncer de endometrio, aunque todavía está por demostrar.

En lo que respecta a la muerte en los primeros 30 días tras la intervención, en nuestra serie se detectó un solo caso de las 133 pacientes operadas (0.85%), resultado similar al que se encuentra en la bibliografía, 0.61% (Galaal, 2012).

LIMITACIONES

Al tratarse de un estudio retrospectivo, presenta las limitaciones propias de esta clase de estudios, siendo la precisión de los datos recogidos no tan fiable como un estudio prospectivo. Debido al pequeño tamaño muestral, no se pudieron relacionar estadísticamente los distintos aspectos recogidos con cada una de las complicaciones.

También fue bajo el número de pacientes en estadios avanzados, por lo que los resultados en estos grupos deben interpretarse con cautela.

CONCLUSIONES

- El tipo tumoral (tipo 1 o tipo 2) se relacionó de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de recibir tratamiento con quimioterapia primaria, quimioterapia adyuvante y radioterapia adyuvante, pero no con el tipo de cirugía (vía laparoscópica/vaginal o laparotómica).
- Los intervalos de tiempo entre el diagnóstico y la cirugía, y entre la cirugía y el tratamiento adyuvante están dentro de los plazos recomendados.
- La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico del carcinoma de endometrio en las pacientes del HUPHM fue de 81.41%. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 75.65%. Ambos datos son similares a lo previamente descrito por otros grupos.
- No se encontraron diferencias significativas entre

el tipo de cirugía, laparoscópica o laparotómica, y la presencia global de complicaciones. Las complicaciones más frecuentes fueron la infección del tracto urinario (8.47%) y las complicaciones menores de la herida quirúrgica (8.47%).

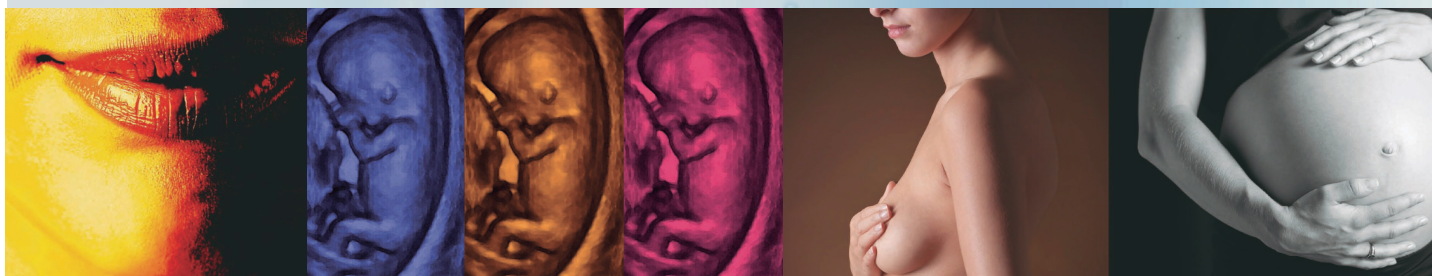
BIBLIOGRAFÍA

1. Åkesson, Å., Wolmesjö, N., Adok, C., Milsom, I., & Dahm-Kähler, P. (2021). Lymphadenectomy, obesity and open surgery are associated with surgical complications in endometrial cancer. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 47(11), 2907-2914. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.06.034>
2. American Cancer Society. (2019). Opciones de tratamiento para el cáncer de endometrio según la etapa. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-endometrio/tratamiento/por-etapa.html>
3. Bokhman, J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 15(1), 10-17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
4. Buesing, K. L., Mullapudi, B., & Flowers, K. A. (2015). Deep Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Surgical Clinics of North America*, 95(2), 285-300. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.11.005>
5. Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., ... Creutzberg, C. L. (2021). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 31(1), 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
6. Frost, J. A., Webster, K. E., Bryant, A., & Morrison, J. (2017). Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10), CD007585. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007585.pub4>
7. Galaal, K., Bryant, A., Fisher, A. D., Al-Khaduri, M., Kew, F., & Lopes, A. D. (2012). Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD006655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006655.pub2>
8. Kosary, C. L. (1994). Figo stage, histology, his-

- tologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Seminars in Surgical Oncology*, 10(1), 31-46. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980100107>
9. Koskas, M., Amant, F., Mirza, M. R., & Creutzberg, C. L. (2021). Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155(S1), 45-60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>
 10. Madhuri, T. K., & Butler-Manuel, S. (2017). Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(6), 619. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.031>
 11. National Cancer Institute. (2022). Cancer of the Endometrium—Cancer Stat Facts. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
 12. NCCN, N. C. C. N. (2022a). Guidelines Version 1.2022 Ovarian Cancer. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
 13. NCCN, N. C. C. N. (2022b). Guidelines Version 1.2022 Uterine Neoplasms. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
 14. Ørtoft, G., Hansen, E. S., & Bertelsen, K. (2013). Omitting Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer Increases the Rate of Locoregional Recurrences but Has no Effect on Long-Term Survival: The Danish Endometrial Cancer Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 23(8), 1429-1437. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a5e77d>
 15. Peled, Y., Aviram, A., Perlman, P., Krissi, H., Ben-Haroush, A., Levavi, H., Sabah, G., & Eitan, R. (2015). Endometrial Cancer Surgery for Elderly Women— The Early Postoperative Period. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 25(9), 1652-1655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000545>
 16. Piovano, E., Fuso, L., Poma, C. B., Ferrero, A., Perotto, S., Tripodi, E., Volpi, E., Zanfagnin, V., & Zola, P. (2014). Complications after the treatment of endometrial cancer: A prospective study using the French-Italian glossary. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 24(3), 418-426. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000094>
 17. Ramirez, P. T., Frumovitz, M., Pareja, R., Lopez, A., Vieira, M., Ribeiro, R., Buda, A., Yan, X., Shuzhong, Y., Chetty, N., Isla, D., Tamura, M., Zhu, T., Robledo, K. P., Gebiski, V., Asher, R., Behan, V., Nicklin, J. L., Coleman, R. L., & Obermair, A. (2018). Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(20), 1895-1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>
 18. Simpson, J. C., Bao, X., & Agarwala, A. (2019). Pain Management in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 32(2), 121-128. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676477>
 19. Smith, A. J. B., Fader, A. N., & Tanner, E. J. (2017). Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 216(5), 459-476.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1033>
 20. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, S. (2019). Disfunción de vaciado y retención aguda de orina Voiding dysfunction and acute urinary retention— Guía de Asistencia Práctica. https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n2/17-GAP_Disfuncion_vaciado.pdf
 21. Sociedad Española de Oncología Médica, S. (2019). Cáncer de endometrio-útero. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?showall=1&showall=1>
 22. Stone, R., Carey, E., Fader, A. N., Fitzgerald, J., Hammons, L., Nensi, A., Park, A. J., Ricci, S., Rosenfield, R., Scheib, S., & Weston, E. (2021). Enhanced Recovery and Surgical Optimization Protocol for Minimally Invasive Gynecologic Surgery: An AAGL White Paper. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 28(2), 179-203. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.08.006>
 23. Tinelli, R., Malzoni, M., Cicinelli, E., Fiaccavento, A., Zaccoletti, R., Barbieri, F., Tinelli, A., Perone, C., & Cosentino, F. (2011). Is early stage endometrial cancer safely treated by laparoscopy? Complications of a multicenter study and review of recent literature. *Surgical Oncology*, 20(2), 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2009.11.002>
 24. WHO, World Health Organization, I. A. for R. on C. (2020). Cancer today. <http://gco.iarc.fr/today/home>

**XXI Jornadas Nacionales
HM Gabinete Velázquez**

Actualizaciones en Ginecología y Obstetricia



**29 de febrero y
1 de marzo**

📍 **Novotel Madrid Center**

Más información
Secretaría Técnica
Meet & Forum

91 517 87 88
estela.arevalo@meetandforum.com

jornadashmgabinetevelazquez.com

HM
hm hospitales
Somos tu Salud

Revisión de conjunto

Doxilamina/Piridoxina: una nueva opción para el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo

Doxylamine/Pyridoxine: a new option for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy

Blanco Carnero JE, MD, PhD (1), Noguera L (2), De Diego MV, MD, PhD (2)

1. Jefe del Área de Urgencias, Paritorio y Hospitalización Obstétrica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA)

2. Departamento Médico Exeltis, Madrid, Spain

ABSTRACT

Las náuseas y los vómitos en el embarazo son tan frecuentes, que se estima que hasta el 85% de las mujeres experimentan algún grado de náuseas con o sin vómitos durante la gestación. El tratamiento anticipado en el momento de inicio de las náuseas y los vómitos es importante para evitar complicaciones como la hospitalización y puede ser beneficioso para prevenir la progresión a una forma más grave como la hiperémesis gravídica. Diferentes estudios han demostrado que las náuseas y los vómitos del embarazo tienen un impacto notable en la calidad de vida de las mujeres embarazadas.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos en el embarazo (NVP, por sus siglas en inglés) son uno de los síntomas más frecuentes durante la gestación (1). Las NVP son tan frecuentes, que se estima que hasta el 85% de las mujeres experimentan algún grado de náuseas con o sin vómitos durante la gestación (2). Las NVP comienzan en el primer trimestre, entre la sexta y octava semana (3). Generalmente la disminución de los síntomas se produce entre las semanas 16 y 20 (3), aunque en algunas mujeres

van a continuar durante todo el embarazo (1). Las NVP conocidas comúnmente como “náuseas matutinas”, no solo se van a suceder hasta la hora de la comida, sino que no es extraño encontrar muchas mujeres que las sufren a lo largo de todo el día, e incluso durante la noche (4). Por lo que el término popular “náuseas matutinas” no va a reflejar adecuadamente esta situación (5). La percepción de la mujer sobre la gravedad de sus síntomas juega un papel fundamental en la decisión de cuándo y cómo tratar las náuseas y los vómitos del embarazo (6). Para cuantificar la gravedad de las NVP el sistema de puntuación “Pregnancy-Unique Quantification of Emesis” (PUQE) evalúa la gravedad de las NVP en función de tres síntomas físicos: náuseas, vómitos y arcadas durante las últimas 24 horas. Esta escala clasifica los síntomas de NVP en leve, moderado y grave, según la cantidad de episodios de náuseas y/o vómitos (7,8). La forma grave y patológica de NVP se denomina hiperémesis gravídica (6).

El tratamiento temprano en el momento de inicio de las náuseas y los vómitos es importante para evitar complicaciones como la hospitalización y puede ser beneficioso para prevenir la progresión a hiperémesis gravídica (6). La hiperémesis gravídica (HG) es una forma grave y persistente de vómitos en el embarazo, que se va a desarrollar en un pequeño porcentaje de mujeres. Si no se trata, puede provocar una morbilidad materna significativa y resultados adversos en el parto (1).

Una revisión reciente sobre las NVP define la patogénesis como multifactorial, involucrando factores genéticos, endocrinos y gastrointestinales (1). A partir de los estudios genéticos, ahora tenemos evidencia que respalda que estos factores no son mutuamente excluyentes y que implican mecanismos mediados por

CORRESPONDENCIA:

Blanco Carnero JE

Jefe del Área de Urgencias, Paritorio y Hospitalización Obstétrica
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA)

la predisposición genética, la placenta, las hormonas sexuales, la serotonina, la dismotilidad gastrointestinal y las hormonas tiroideas, potencialmente involucradas en casos raros (9).

Las NVP afectan a la calidad de vida de las mujeres embarazadas de múltiples maneras (10), sin embargo, estos síntomas son a menudo subestimados (1). Aunque el impacto es mayor en mujeres con síntomas moderados o graves, la vida de las mujeres con NVP leves también puede verse comprometida. Diferentes estudios han demostrado que las NVP tienen un impacto notable en la calidad de vida de las mujeres embarazadas, estas pueden tener efectos negativos en la alimentación, el sueño, la capacidad para asumir responsabilidades laborales y domésticas, así como en las relaciones interpersonales y el disfrute de la experiencia del embarazo (10). Se ha visto que las náuseas y vómitos graves se han asociado con la interrupción electiva del embarazo. En un estudio se compararon la gravedad de las náuseas y vómitos y la frecuencia de la morbilidad psicosocial de 3201 mujeres con NVP, de las que 108 (3 %) mujeres interrumpieron un embarazo deseado prematuramente solo debido a NVP, y 413 mujeres (13 %) informaron haber considerado la interrupción del embarazo por NVP (11). Los resultados del estudio de Heitmann et al., en población noruega mostraron que el 26,7 % de las mujeres con síntomas graves consideraron interrumpir el embarazo debido a las NVP. La planificación familiar también se vio afectada, especialmente entre las mujeres con síntomas graves, de las que el 75,7 % consideraron que no volverían a quedarse embarazadas (12).

La falta de adherencia a los medicamentos es un problema común durante el embarazo, el miedo y la ansiedad a posibles efectos nocivos para el feto pueden dar lugar a una escasa adherencia. No tomar los medicamentos recetados puede tener consecuencias potencialmente negativas, ya que es posible que los pacientes no alcancen su objetivo terapéutico (13). El número de comprimidos por día puede afectar a la adherencia al tratamiento: a mayor número menor cumplimiento (14). Entre las estrategias para promover el cumplimiento se encuentra simplificar el régimen de prescripción reduciendo el número de dosis diarias con la utilización de formulaciones de liberación controlada (15).

El consenso sobre el momento adecuado para comenzar con la terapia antiemética ha cambiado en los últimos años, la intervención temprana y el tratamiento de las embarazadas con síntomas leves y moderados puede prevenir la progresión a una enfermedad grave, ya que

una vez que progresan las náuseas y vómitos pueden volverse más difíciles de controlar. La combinación de doxilamina/piridoxina es el único tratamiento aprobado con indicación para el tratamiento de las NVP cuando el tratamiento conservador no aporta mejoría (6). Esta combinación se sitúa como una opción farmacológica de primera línea para el tratamiento de la NVP en las guías clínicas en España (16, 17, 18). Una nueva opción para el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo está disponible bajo el nombre de Bonjesta®, una combinación única de 20 mg de doxilamina y 20 mg de piridoxina por comprimido con una exclusiva tecnología de liberación modificada (19).

MECANISMO DE ACCIÓN

El hidrogenosuccinato de doxilamina (un antihistamínico) y piridoxina hidrocloreto (vitamina B6) proporcionan una actividad antiemética y contra las náuseas (19).

El hidrogenosuccinato de doxilamina es un derivado de la etanolamina, un antihistamínico de primera generación que bloquea de forma competitiva, reversible y no específica los receptores H1. Es también un antagonista no específico que puede bloquear otros receptores, tales como los receptores muscarínicos centrales o periféricos. En cuanto a su efecto antiemético, se asocia con el bloqueo de los receptores colinérgicos centrales y H1, pero su mecanismo de acción es aún desconocido (19).

La piridoxina (vitamina B6, categoría A del embarazo) participa en el metabolismo de aminoácidos, lípidos y carbohidratos. Los ensayos aleatorios controlados con placebo han demostrado la eficacia de la vitamina B6 en el tratamiento de las NVP (1). Piridoxina hidrocloreto es una vitamina soluble en agua que se convierte en piridoxal, piridoxamina, piridoxal 5'-fosfato y piridoxamina 5'-fosfato. Aunque el piridoxal 5'-fosfato es el principal metabolito antiemético activo, los otros metabolitos también contribuyen a la actividad biológica (19).

Una nueva opción para el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo.

ESTUDIOS DE EFICACIA

La seguridad y la eficacia de la combinación de doxilamina y piridoxina se compararon con placebo en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en 261 mujeres adultas de 18 años o mayores. La edad gestacional media en el momento de la inscripción fue de 9,3 semanas, con un rango de 7 a 14 semanas de gestación.

El estudio de eficacia se ha realizado con una formulación

de comprimidos gastrorresistentes de 10 mg/10 mg de doxilamina y piridoxina. Aunque el patrón de liberación de la formulación en comprimidos de 20 mg/20 mg de liberación modificada (con un componente de liberación inmediata y un componente gastrorresistente) es diferente del patrón de liberación de la formulación de doxilamina en comprimidos gastrorresistentes de 10 mg/10 mg y piridoxina, se demostraron exposiciones comparables (IC del 90 % dentro del 80-125 %) para AUC, C_{max} y C_{min} para doxilamina y piridoxal 5'-fosfato después de la administración de la misma dosis diaria y, por lo tanto, los resultados del estudio de eficacia con la dosis de 10 mg/10 mg la formulación en comprimidos gastrorresistentes de 10 mg también es compatible con la formulación en comprimidos de 20 mg/20 mg (19).

Se administraron dos comprimidos gastrorresistentes de 10 mg/10 mg a la hora de acostarse el día 1. Si los síntomas de náuseas y vómitos persistían durante las horas de la tarde del día 2, se indicaba a la mujer su dosis habitual de dos comprimidos a la hora de acostarse esa noche y, a partir del día 3, tomar un comprimido por la mañana y dos comprimidos al acostarse. Basándonos en la evaluación del resto de síntomas en su visita a la clínica el día 4 (± 1 día), se le podía indicar a la mujer que tomara un comprimido adicional a media tarde. Se tomaron un máximo de cuatro comprimidos (uno por la mañana, uno a media tarde y dos antes de acostarse) al día para una dosis máxima diaria de 40 mg de doxilamina y 40 mg de piridoxina. Durante el período de tratamiento, el 60 % de los pacientes tratados con el producto recibieron la dosis diaria máxima de 40 mg de doxilamina y 40 mg de piridoxina (19).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio con respecto al valor inicial en el día 15 en la puntuación de la cuantificación única de la emesis en el embarazo (PUQE). Al inicio del estudio, la puntuación PUQE media fue de 9,0 en el grupo de tratamiento y de 8,8 en el grupo de placebo. Hubo una disminución media de 0,9 (intervalo de confianza del 95 %: 0,2 a 1,2 con valor de p 0,006) (mejoría en los síntomas de náuseas y vómitos) desde el inicio en la puntuación PUQE en el día 15 con este medicamento en comparación con placebo (19).

Además de los datos de eficacia anteriormente mencionados en el estudio de Koren et al., 2016 se realizó un subanálisis de la efectividad de los días 3,4,5 y 15, observándose un inicio significativo de la eficacia ya desde el día 3: las usuarias de doxilamina/piridoxina mostraron una mejoría en los síntomas de NVP en

comparación con el grupo placebo de acuerdo con la puntuación PUQE ($p=0,002$) (20).

ESTUDIOS DE SEGURIDAD

La información sobre reacciones adversas se deriva de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización en todo el mundo. Existe una amplia experiencia clínica con respecto al uso de la combinación de doxilamina y piridoxina. La reacción adversa notificada con más frecuencia ($\geq 5\%$ y excediendo la tasa en placebo) fue somnolencia en un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 15 días de duración, que incluyó a 261 mujeres con náuseas y vómitos durante el embarazo (128 fueron tratadas con placebo y 133 con hidrogenosuccinato de doxilamina/piridoxina hidrocloreuro). (19)

Asimismo, la calidad de vida también se vio mejorada, y hubo una reducción de la pérdida de tiempo de trabajo frente a placebo. Además, una vez finalizado el estudio, 64 (48,9 %) de las 131 mujeres que recibieron Bonjesta® pidieron continuar con el uso compasivo de su medicación, en comparación con 41 (32,8 %) de las 125 mujeres tratadas con placebo ($P=0,009$) (21).

El tratamiento con doxilamina/piridoxina 20mg/20mg (formulación de liberación modificada de succinato de doxilamina y clorhidrato de piridoxina) es eficaz y bien tolerado en el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo y no se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos en comparación con el placebo (21).

Además, dos metaanálisis independientes del uso de doxilamina/piridoxina y el riesgo relativo de la aparición de malformaciones congénitas, concluyeron que doxilamina/piridoxina no es un teratógeno humano. En conjunto, esto proporciona datos de más de 168.000 pacientes y 18.000 exposiciones a doxilamina/piridoxina durante el primer trimestre del embarazo. Estos estudios, no mostraron diferencias en cuanto al riesgo de defectos congénitos entre los recién nacidos cuyas madres habían tomado doxilamina/piridoxina durante el primer trimestre del embarazo y aquellos recién nacidos cuyas madres no lo habían hecho, por lo que es poco probable que la exposición a doxilamina/piridoxina haya contribuido a la prevalencia de malformaciones congénitas en la población (22,23). Numerosos datos sobre la seguridad han demostrado que no existe una asociación estadísticamente significativa entre las malformaciones fetales y el uso de doxilamina/piridoxina durante el primer trimestre (22).

BENEFICIOS DE LA NUEVA COMBINACIÓN

Un nuevo tratamiento de primera línea para las náuseas y los vómitos en el embarazo está disponible bajo el nombre de Bonjesta® 20 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada. Cada comprimido de liberación modificada contiene 20 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina hidrocloreto: este medicamento se compone de un núcleo con recubrimiento entérico que contiene 10 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina hidrocloreto y un recubrimiento multicapa de liberación inmediata que contiene 10 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina hidrocloreto (19). Doxilamina/piridoxina 20mg/20mg está indicado para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo (NVP) en mujeres embarazadas \geq 18 años que no responden al tratamiento conservador (por ejemplo, cambios en el estilo de vida y la dieta).

Basándose en la farmacocinética y en la similitud de su perfil de seguridad, doxilamina/piridoxina 20mg/20mg puede considerarse tan seguro y eficaz como la combinación de 10mg/10mg (19).

Esta nueva combinación presenta un inicio de acción más rápido (22). La $C_{m\acute{a}x}$ de piridoxina se alcanzó en 0,5 horas tras la administración de una dosis única y el tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ de doxilamina se redujo tras dosis múltiples (19).

La falta de adherencia a los medicamentos es un problema común durante el embarazo (13). El número de comprimidos por día puede afectar a la adherencia al tratamiento de los pacientes (14). Con esta nueva formulación de doxilamina/piridoxina 20mg/20mg la dosis máxima diaria recomendada (40mg/40mg) se reduce de 4 comprimidos, con las presentaciones existentes hasta la fecha de doxilamina/piridoxina 10mg/10mg, a 2 comprimidos al día (19). Esta nueva posología puede ayudar a mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, junto con el pequeño tamaño del comprimido, de sólo 9 mm recubierto por una película con una imagen de una mujer embarazada (14,19). Un mejor cumplimiento puede reducir las variaciones en las concentraciones efectivas de principios activos y metabolitos en plasma, proporcionando un efecto farmacoterapéutico sostenido (14).

La dosis inicial recomendada es de un comprimido (20 mg/20 mg) a la hora de acostarse en día 1 y día 2. Si los síntomas no se controlan adecuadamente el día 2, la dosis se puede aumentar el día 3 a un comprimido adicional (20 mg/20 mg) por la mañana y un comprimido (20 mg/20 mg) a la hora de acostarse (un total de dos comprimidos al día). Se recomienda tomar de forma continua y la necesidad de su uso se debe reevaluar de forma repetida a medida que avanza el embarazo. Para evitar una reaparición repentina de las VNP, se recomienda una reducción gradual de la

dosis en el momento de la interrupción del tratamiento (19).

CONCLUSIONES

Doxilamina/ piridoxina 20mg/20mg (Bonjesta®) es un nuevo tratamiento de primera línea para las náuseas y los vómitos en el embarazo que no responden al tratamiento conservador. Con una forma farmacéutica innovadora en forma de comprimido de liberación modificada con un recubrimiento multicapa de liberación inmediata, para una rápida absorción y rápido inicio de acción, junto con un núcleo con recubrimiento entérico para una acción sostenida en el tiempo. Adicionalmente, con un menor número de comprimidos al día que va a contribuir a una mejora de la adherencia al tratamiento (14,21,24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy-What's new? *Autonomic Neuroscience*. 2017;202:62-72.
2. Whitehead S, Andrews P, Chamberlain G. Characterisation of nausea and vomiting in early pregnancy: a survey of 1000 women. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;12(6):364-9.
3. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *Bmj*. 2011;342.
4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *British Journal of General Practice*. 1993;43(371):245-8.
5. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(4):931-7.
6. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG practice bulletin 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(5):935.
7. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk—PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):S228-S31.
8. Koren G, Piwko C, Ahn E, Boskovic R, Maltepe C, Einarson A, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;25(3):241-4.
9. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature*

- reviews Disease primers. 2019;5(1):1-17
10. Clark S, Hughes B, McDonald SS. The impact of nausea and vomiting of pregnancy on quality of life: report of a national consumer survey and recommendations for improving care. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2013;68(9): S1-S10.
 11. Mazzotta P, Stewart D, Koren G, Magee L. Factors associated with elective termination of pregnancy among Canadian and American women with nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2001;22(1):7-12.
 12. Heitmann K, Nordeng H, Havnen GC, Solheimsnes A, Holst L. The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again—results from a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):1-12.
 13. Matsui D. Adherence with drug therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:796590. doi:10.1155/2012/796590.
 14. Costantine MM, Matok I, Chiossi G, et al. Determinants of adherence to delayed-release doxylamine and pyridoxine in patients with nausea and vomiting of pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2012;34(5):569-573. doi:10.1097/FTD.0b013e31826e7997.
 15. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j.aprim.2008.09.031
 16. Rueda C, Cantallops M, Illa M, Palacio M. Protocolo: hiperémesis gravídica [Internet]. 2020 [acceso 9 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-maternaobstetrica/hiperemesis%20gravidica.pdf>
 17. Molina EO, Álvaro VR, González JG. Prevalencia de náuseas y vómitos del embarazo en la consulta de ginecología. 2022.
 18. Chacón Aguilar C, Machado Cano MJ. Hiperémesis gravídica. *Manual de Urgencias de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío*, Sevilla: 2008. p. 341-344.
 19. Ficha Técnica Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> [Fecha acceso: Mayo 2023]
 20. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1):1-5.
 21. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):571. e1-e7.
 22. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects, I: a metaanalysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994;50:27-37.
 23. Einarson TR, Leeder JS, Koren G. A method for meta-analysis of epidemiological studies. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:813-24.
 24. Alcocer C, Iraola M, Rom E, et al. Comparative dissolution profiles of two anti-emetic delayed release dosage forms of doxylamine and pyridoxine: Xonvea® tablets vs. Cariban® capsules. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(12):4420-4430. doi:10.26355/eurrev_202206_29081.

Bonjesta® 20 mg/20 mg

comprimidos de liberación modificada

hidrogenosuccinato de doxilamina/piridoxina hidrocloreuro

El efecto de la
Liberación

**Nuevo tratamiento de PRIMERA LÍNEA
para las náuseas y los vómitos en el embarazo¹**

Recubrimiento multicapa de liberación inmediata

Doxilamina 10 mg
Piridoxina 10 mg



Núcleo gastrorresistente que se libera a nivel intestinal

Doxilamina 10 mg
Piridoxina 10 mg

**Presenta un inicio de acción más rápido²
Menor número de comprimidos al día³**



- Cómoda posología³.
- Mejora la adherencia⁴.
- Mejora la **calidad de vida**⁴.
- Sin gluten, sin lactosa y sin sacarosa³.

**Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos
de liberación modificada**

20 comprimidos
CN: 762472.1

**Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos
de liberación modificada**

10 comprimidos
CN: 762471.4

REFERENCIAS:

1. Persaud N, Chin J, Walker M. Should doxylamine-pyridoxine be used for nausea and vomiting of pregnancy?. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(4):343-348. doi:10.1016/S1701-2163(15)30611-3. 2. Alcocer C, Iraola M, Rom E, et al. Comparative dissolution profiles of two anti-emetic delayed release dosage forms of doxylamine and pyridoxine: Xonvea® tablets vs. Cariban® capsules. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(12):4420-4430. doi:10.26355/eurrev_202206_29081. 3. Ficha Técnica Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> [Fecha acceso: Agosto 2023] 4. Costantine MM, Matok I, Chiossi G, et al. Determinants of adherence to delayed-release doxylamine and pyridoxine in patients with nausea and vomiting of pregnancy. Ther Drug Monit. 2012;34(5):569-573. doi:10.1097/FTD.0b013e31826e7997.

Información terapéutica

Aceites ozonizados y sus posibles aplicaciones en Ginecología

Ozonated oils and they possible use in Ginecology

Andés Lencina JJ (1), Marcos Fernández M (2), Rodríguez Zambrano MA(3), Pingarrón Santofimia C (4), Palacios S (5)

1 *Dermatólogo, coordinador y director de educación sanitaria*

2 *Ginecólogo, director gerente del grupo de Ginecología y Obstetricia EGOM, Hospitales HM*

3 *Ginecólogo, jefe de Ginecología y Obstetricia en Hospital Universitario HM, Puerta del Sur.*

4 *Ginecóloga, jefa de servicio de Ginecología y Obstetricia Quirón salud San José*

5 *Ginecólogo. Director de la clínica Palacios de salud y Medicina de la mujer de Madrid*

RESUMEN

Los Aceites Vegetales Ozonizados (AVO) son el resultado de la reacción del ozono gas con aceites vegetales, lo cual produce peróxidos, ozonidos y otros derivados activos que conservan las propiedades del ozono original. Estos aceites se consideran un activo innovador en el campo de la dermatología, ginecología y venereología debido a sus múltiples propiedades beneficiosas. Entre las propiedades de los AVO se encuentran; la acción higienizante, antiinflamatoria, calmante, cicatrizante, hidratante y antioxidante. En cuanto a las aplicaciones específicas en ginecología, los AVO se han utilizado en afecciones vulvovaginales recurrentes y frecuentes, como la vulvovaginitis candidiásica. Estas afecciones pueden causar síntomas molestos como picor, irritación, inflamación y flujo vaginal anormal, y los AVO pueden ayudar a aliviar estos síntomas y promover la curación. Es importante destacar que los AVO han sido sometidos a pruebas dermatológicas, ginecológicas y pediátricas para

evaluar su seguridad y eficacia. Se ha demostrado que son adecuados incluso para las pieles más frágiles o sensibles, lo que los convierte en una opción terapéutica versátil.

Palabras clave: Ozono, aceites ozonizados, higienizante, calmante, cicatrizante

ABSTRACT

Ozonized Vegetable Oils (OVO) are the result of the reaction between ozone gas and vegetable oils, which produces peroxides, ozonides, and other active derivatives that retain the properties of the original ozone. These oils are considered an innovative asset in the field of dermatology, gynecology, and venereology due to their multiple beneficial properties. Among the properties of OVO are their sanitizing, anti-inflammatory, soothing, healing, moisturizing, and antioxidant actions. Regarding specific applications in gynecology, OVO have been used in vulvovaginal conditions such as candida vulvovaginitis. These conditions can cause bothersome symptoms such as itching, irritation, inflammation, and abnormal vaginal discharge, and OVO can help alleviate these symptoms and promote healing. It is important to highlight that OVO have undergone dermatological, gynecological, and pediatric testing to evaluate their safety and efficacy. They have been shown to be suitable even for the most fragile or sensitive skins, making them a versatile therapeutic option.

CORRESPONDENCIA:

Juan José Andés Lencina
Dermatólogo, coordinador y
director de educación sanitaria

INTRODUCCIÓN

Los Aceites Vegetales Ozonizados (AVO) están irrumpiendo con fuerza en el mundo médico y especialmente en el mundo de la ginecología. Se trata de activos innovadores recomendados para el cuidado de la piel de la mujer en todas las etapas de la vida, durante la infancia, a lo largo de la edad adulta, incluyendo embarazo y lactancia y, menopausia. Las propiedades regeneradoras, higienizantes, hidratantes, antioxidantes, antiinflamatorias y calmantes, que se consiguen con estos activos, permiten situarlos como referencia en múltiples patologías y que sean un producto con mucho que decir en el campo ginecológico.

OZONO VS ACEITES OZONIZADOS

El Ozono (peróxido de oxígeno) O₃, molécula en estado gas, es una forma alotrópica del oxígeno (O₂), que se genera de forma natural en la atmósfera cuando una molécula de oxígeno es incidida por radiación ultravioleta, en presencia de otra molécula de oxígeno.

El ozono es uno de los agentes oxidantes más potentes conocidos por el hombre, por lo que su uso más destacado es por su efecto desinfectante, aunque su efecto regenerador se ha empleado en medicina durante muchos años¹.

La ozonoterapia es la aplicación de ozono médico mediante mínimas punciones o aplicación directa con fines terapéuticos para mejorar el funcionamiento de órganos y tejidos, tratando múltiples enfermedades. Para ello, se utiliza el ozono médico como herramienta de trabajo, el cual se obtiene a través de un generador de ozono, donde se mezcla el ozono del medio ambiente a pequeñas dosis con oxígeno. Hay que destacar que el motivo por el que la ozonoterapia no recurre al ozono ambiental directamente se debe a la alta toxicidad de este^{2,3}.

Los problemas del ozono gas, como su toxicidad pulmonar (si no se maneja con cuidado), su inestabilidad y su difícil almacenamiento limitan su uso clínico-hospitalario. Sin embargo, estos problemas desaparecen en los aceites ozonizados³. El ozono incorporado a los aceites aumenta su estabilidad y facilidad de almacenamiento, facilita la manipulación del gas ozono, mejora su conservación, evita su rápida degradación. Los Aceites Ozonizados (AO) conservan así numerosas propiedades beneficiosas del ozono de partida¹. La ozonización es la reacción de oxidación o peroxidación lipídica que se provoca entre el ozono y los ácidos grasos insaturados, que componen los triglicéridos, presentes en los aceites vegetales. Hay una adición del ozono a un doble enlace de un ácido graso y que origina como

resultado de la reacción hidroperóxidos, ozónidos, diperóxidos, peróxidos y poliperóxidos (Figura 1).

Debido a ello, se ha sugerido que el AO podría ser un depósito de ozono, que puede liberarse lentamente a la piel y mucosas, permite su tratamiento extrahospitalario y reduciendo los riesgos asociados a su uso en forma gaseosa, en dosis altas e inadecuadas¹.

Los AVO se recomiendan en el cuidado de la piel y las mucosas de la mujer en todas sus etapas, durante la infancia, a lo largo de la edad adulta, incluyendo embarazo, lactancia y menopausia³. A este nivel, los AVO se posicionan como activo innovador en el campo de la dermatología y ginecología al aliviar la sintomatología, reparar y recuperar el estado fisiológico.

ACEITES VEGETALES OZONIZADOS

Los AVO, suponen un tratamiento integral con un solo activo, por sus propiedades descritas a continuación.

Las primeras aplicaciones del ozono en el campo de la medicina estuvieron encaminadas a la desinfección de heridas e instrumental quirúrgico, aprovechando sus propiedades altamente oxidantes. La acción higienizante se debe a que los AVO limitan el sobrecrecimiento de microorganismos patógenos a través de reacciones de oxidación, siendo capaces de atravesar el citoplasma de estas células y alcanzar el núcleo de estas. A su vez, mantiene el manto ácido protector. De esta manera, ayuda a combatir las infecciones vulvovaginales de la mujer en cualquier etapa de la vida, ya que hacen frente a virus⁴ (herpes genital), bacterias incluso resistentes a antibióticos^{2,5,6} (vaginosis bacteriana), hongos^{3,7,8} (candidiasis, tiñas) e incluso parásitos⁹.

El efecto cicatrizante, lo llevan a cabo al potenciar el propio efecto regenerador de la epidermis y la síntesis de colágeno y elastina a través de los fibroblastos por una oxigenación de la zona desde el momento de su aplicación^{10,11,12,13,14}. En definitiva, colaboran en la regeneración cutánea y de las mucosas, como por ejemplo en cicatrices de cesárea, episiotomía o en las grietas del pezón. Además, evitan la hiperpigmentación postlesional.

Además, tienen una relevante función como antiinflamatorios ya que reducen la inflamación e hinchazón de la piel y las mucosas, al inhibir la cascada de la inflamación y la síntesis de mediadores celulares (citoquinas e interleucinas). De ahí también, su aplicación en hemorroides y fisuras anales^{15,16,17}.

Por otro lado, y como consecuencia de dicha acción antiinflamatoria, AVO se caracterizan por calmar y aliviar de manera inmediata la sintomatología asociada a las molestias vulvovaginales como el ardor, el prurito

y el enrojecimiento o quemazón^{15,16}. Esto resulta de gran interés en las afecciones de la zona vulvovaginal, ya que por ser una zona con un gran número terminaciones nerviosas, molesta enormemente y limita de igual manera, la calidad de vida de las mujeres.

A partir de los años 90 del siglo XX el tema relacionado con los radicales libres y su participación en las patologías humanas ha tenido un gran y sostenido incremento en lo que se refiere al número de publicaciones científicas. Y es aquí también donde los AVO juegan un papel importante ya que ejercen sobre la piel y las mucosas un efecto antioxidante que los protege de los radicales libres y, del exposoma en general al mejorar el funcionamiento de los mecanismos reparadores de la piel y estimular el sistema inmune. En definitiva, estimulan los mecanismos antioxidantes de nuestro organismo^{17,18,19}.

Por último, se caracterizan por hidratar la piel, por un lado, debido a la reparación de esta que realizan los AVO y por otro dado que el propio aceite actúa como hidratante. Así los AVO contribuyen al mantenimiento de la función barrera de la piel y las mucosas y, aportando flexibilidad en el caso de que se presenten estrías, sequedad o incluso en el masaje perineal²⁰.

Los estudios hablan, de que, dado el tiempo de liberación (en torno a las 8-12 horas), el AVO se debe aplicar en zona localizada, mediante un ligero masaje de 2 a 3 veces al día durante el tiempo que se necesite. No existen contraindicaciones relevantes ni interacciones reseñables.

Conclusiones

La innovación, eficacia y seguridad del AVO en el

cuidado diario de la piel lo convierten en un producto de elección para el cuidado de alteraciones o afecciones cutáneas.

Sus propiedades regeneradoras, higienizantes, hidratantes, antioxidantes, antiinflamatorias y calmantes, hacen que los AVO gocen de múltiples indicaciones en ginecología y salud de la mujer (Tabla 1).

En definitiva, cualquier afección o patología cutánea a nivel ginecológico que curse con la sobreinfección de un microorganismo, inflamación, irritación, picor o necesite regenerar o cicatrizar, puede beneficiarse de estos efectos de los AVO.

BIBLIOGRAFÍA

1. La ozonoterapia y su fundamentación científica. Schwartz a. Y martínez-sánchez g. Revista española de ozonoterapia vol 2, nº1. Pp. 163-198, 2012 editado por aepromo (asociación española de profesionales médicos en ozonoterapia) issn: 2174-3215.
2. Ozone in preventive medicine. Beck eg. International ozone association, ed proceedings ozone in medicine, 12th world congress of the international ozone association, 15th to 18th may 1995, lille, france. Tours: instaprint s.a., 1995, 55-62.
3. The Effects of Ozonated Olive Oil and Clotrimazole Cream for Treatment of Vulvovaginal Candidiasis Tara F, Zand-Kargar Z, Rajabi O, et al.. Altern Ther Health Med. 2016;22(4):44-49.
4. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. Jinrong zeng, jianyun lu. Department of dermatology, third xiangya hospital of central south university, changsha, hunan, china.
5. In vitro inactivation of herpes virus by ozone. Ozone: science and engineering. Petry, & rossato, & nespolo, & carlos, kreutz & bertol, chari se.10.1080/01919512.2013.862165. 2014.
6. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of mrsa skin infection. Mingsheng song 1, qinghai zeng 2, yaping xiang 2, lihua gao 2, jian huang2, jinhua huang 2, kathy wu 2 and jianyun lu 2. Departments of 1 laboratory medicine and 2 dermatology, the third xiangya hospital, central south

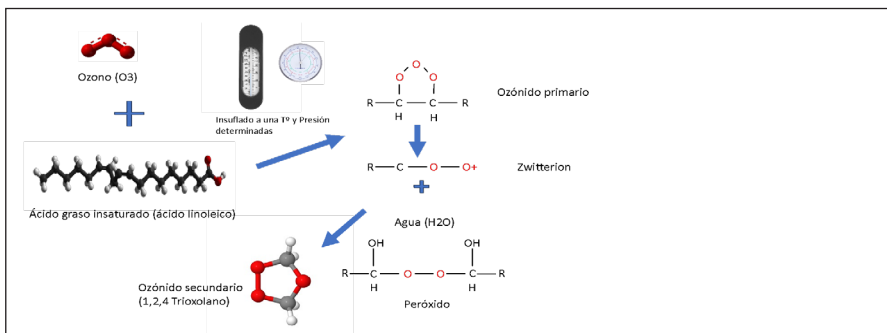


Tabla 1

INDICACIONES GINECOLÓGICAS	PROPIEDAD ASOCIADA
Fisuras, desgarros, heridas, cicatrización	Cicatrizante-regeneradora
Vulvovaginitis repetición	Higienizantes
Liquen Escleroatrófico, Dermatitis	Antiinflamatorias
Prurito Vulvar	Calmantes
Envejecimiento mucocutáneo	Antioxidantes-hidratantes

Tabla 1. Principales indicaciones de los AO en ginecología y propiedad prevalente asociada.

- university, changsha, hunan 410013, p.r. china received march 17, 2017; accepted november 15, 2017 doi: 10.3892/mmr.2017.8148
7. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (oleozon). Sechi l.a., lezcano i., nunez n., espim m. Duprè i., pinna a., mollicotti p., fadda g. And zanetti s. *Journal of applied microbiology*, 279-284. 2001.
 8. Efficacy of ozonated sunflower oil in the treatment of tinea pedis. Menéndez s., falcón l., simón dr., landa n. *Pubmed*, 2002.
 9. Anti-fungal potential of ozone against some dermatophytes. Braz j. *Microbiol.* 2016 jul-sep;47(3):697-702. Doi:10.1016/j.bjm.2016.04.014. Epub 2016 apr 21. Ouf sal, moussa ta2, abd-elmegeed am3, eltahlawy sr4.
 10. Evaluation of anti-lice topical lotion of ozonated olive oil and comparison of its effect with permethrin shampoo. Atoosa haghhighizadeh, seyedeh azadeh fallah mortezanejad, saba dadpour and omid rajabi*. <https://www.eurekaselect.com/article/119203>
 11. Ozonated oils and cutaneous wound healing. Yunsook lim, heaji lee, brittany woodby and giuseppe valacchi. <https://www.eurekaselect.com/article/99335>
 12. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial -to full- thickness second-degree burns: a prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. Campanati a1, de blasio s, giuliano a, ganzetti g, giuliodori k, pecora t, consales v, minnetti i, offidani a. *Burns*.39(6):1178-83. Doi:10.1016/j.burns.2013.03.002.epub 2013.
 13. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. Hee su kim, sun up noh, ye won han, k. M. Kim, hoon kang, h j kim, young min park. *J korean med sci*; 24: 368-74. 2009.
 14. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and alfa-bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. Solovastru l.g., stincanu a., de ascentii a., capparé g., mattana p., vata d. *Advances in skin & wound care*. Vol 28, nº9. 406-409. 2015.
 15. Ozonated aloe vera oil effectively increased the number of fibroblasts and collagen thickening in the healing response of full-thickness skin defects. Taqwim hidayat a, thohar arifin m, nur m, muniroh m, and susilaningsih n. 2020.
 16. A preliminary study on topical ozonated oil in the therapeutic management of atopic dermatitis in murine. J. Lu, m. Chen, l. Gao, q. Cheng, y. Xiang, j. Huang, k. Wu, j. Huang & m. Li (2018). *Journal of dermatological treatment*, doi: 10.1080/09546634.2018.1443199.
 17. Effectiveness of topical ozonated oil in severe osteoarthritis: a randomised, triple-blinded, placebo-controlled study. Paula anzolin a , da silva collares d, tadeu dos santos r , pasqualotti a , grazziotin rossato-grando l , dallazem bertol c. 2021.
 18. Antioxidant effects on ozonized theobroma oil formulation on damaged-inflammatory rat skin. Sánchez y., díaz m., hernández f., gil d., garcía g.. Ozonized vegetable oils group, ozone researches center, cnic. & liorad control group of biomedical researches laboratory, cuba. *Grasas y aceites*, 62 (1), enero-marzo, 105-110, 2011.
 19. Alleviation of antioxidant defense system by ozonized olive oil in dnbs-induced colitis in rats. Abu-gharbieh e., bayoumi f., ahmed n. Hindawi publishing corporation. *Mediators of inflammation*. Volume 2014, article id967205. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/967205>.
 20. El ozono y sus características y aceites vegetales ozonizados. En “el ozono: aspectos básicos y sus aplicaciones clínicas”. Menéndez-cepero, silvia & alvarez, ricardo & ledea lozano, oscar ernesto & hernández rosales, frank & león fernández, olga & díaz gomez, maritza. La habana: cenic. 2008.

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

TRIBUNA HUMANÍSTICA

LA INCREIBLE Y TRISTE HISTORIA DE LOS PARTOS DE ISABEL DE BRAGANZA, REINA MECENAS DE ESPAÑA

THE INCREDIBLE AND SAD STORY OF THE BIRTH OF ISABEL DE BRAGANZA, QUEEN PATRON OF SPAIN

El 26 de diciembre de 1818 y habiendo caído ya la oscuridad sobre el Palacio Real de Aranjuez (figura 1) la reina María Isabel de Braganza, sobrina y esposa del rey Fernando VII (figura 2) se encontraba en trance de un parto que iba a ser complicado como lo fue toda la vida de esta desventurada reina.



Figura 1. Palacio Real Aranjuez



Figura 2. Fernando VII
Museo del Prado

Había nacido el 19 de mayo de 1797 en el palacio real de Queluz (figura 3) el Versailles portugués que la casa de Braganza adoptó como residencia a partir del gran terremoto-maremoto que arrasó Lisboa en 1755. Era hija de Juan VI de Portugal y Carlota Joaquina de Borbón, hermana del monarca español Fernando VII. De allí hubieron de huir todos los miembros de la realeza en 1807 hacia Brasil, tras la invasión Napoleónica de Portugal. Sus padres se llevaban fatal y vivieron separados en el exilio brasileño, los hijos con el rey y las hijas con la reina. Pese a ello recibió una esmerada educación con cultivo de las artes, la pintura y la música y aprendió a hablar varios idiomas, español incluido. Sus virtudes suplían con creces el no ser especialmente guapa, pues era bajita, regordeta y de ojos saltones. En 1816 volvía a Europa acompañada hasta la muerte, nunca mejor dicho, por su hermana María Francisca llegando a Cádiz tras 65 días de navegación. Ella, Isabel, para casarse con su tío Fernando VII y su hermana para desposarse con Carlos María Isidro (figura 4) tío suyo también y hermano a su vez de Fernando.

A la muerte de este protagonizaría, como es bien conocido, las nefastas guerras carlistas. Los hermanos no vieron especialmente atractivas a sus sobrinas-novias, pero tampoco ellos eran Adonis, para que vamos a engañarnos. En el Palacio real apareció una leyenda respecto a Isabel, tan conocida como desagradable, que rezaba “*Fea, pobre y portuguesa, chúpate esa*”. Ella se encargaría con su buen hacer de alterarla y cambiarla por la de “*sensata, culta, formada y por su pueblo amada*”. Pronto quedó encinta dando a luz una primera hija, el 21 de agosto de 1817 atendida por un cirujano romancista Julián Gutiérrez según refiere Junceda Avello en su documentada “*Ginecología y vida íntima de las reinas de España*” (figura 5). Esto causa extrañeza pues los romancistas, a diferencia de los médicos, estamento superior, y de los cirujanos latinos, nivel intermedio, no habían acudido a la universidad donde se enseñaba en latín. Ellos aprendían el oficio de forma empírica con cinco años de prácticas con otro médico y pasaban prueba de admisión en lengua romance, de ahí su



Figura 3. Palacio Real de Queluz



Figura 4. El infante Carlos María Isidro de Borbón
Museo del Prado

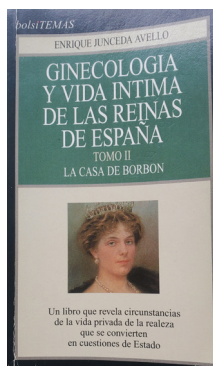


Figura 5. Ginecología y vida íntima de las reinas de España de Enrique Junceda Avello

nombre, tras la cual se le permitía hacer flebotomías, extraer muelas, aplicar enemas y cataplasmas, realizar sangrías y también atender partos. No he encontrado explicación de porqué se eligió para este primer parto a un cirujano romancista aunque parece ser que tenía gran habilidad quirúrgica. A principios del siglo XIX, época que nos ocupa, todavía se utilizaba el título de “*cirujano romancista*”, que se extinguió a finales del mismo siglo cuando comenzaron a denominarse practicantes. Dado que aumentaron las vacunas y medicamentos inyectables, este pasó a ser su principal trabajo y es curioso que también se encargaran de suministrar las anestесias antes de que aparecieran los médicos anestесistas. Lo único que se sabe de este primer parto de Isabel es que al menos se produjo de forma vaginal con un recién nacido vivo que resultó ser niña a la que pusieron por nombre Maria Isabel Luisa y que fue muy querida por sus padres pero que desgraciadamente falleció con 4 meses y medio, el 9 de enero de 1818. La reina volvería a quedarse embarazada poco después, aproximadamente en los idus de marzo.



Figura 6. Habitación de las reinas ahora de Francisco de Asís

La gestación evolucionó con numerosos problemas especialmente con dolores de cabeza, déficit circulatorio de las extremidades e hinchazón de piernas. Por todo ello los médicos recomendaron que se retirara al palacio real de Aranjuez dónde podría descansar mejor, alejada de la corte. El 26 de diciembre por la mañana, pasada la Navidad, la reina comienza con contracciones de parto así como con fuertes dolores de cabeza. He deducido que los hechos se produjeron en el dormitorio de las reinas, hoy denominado de Francisco de Asís, rey consorte de Isabel II (figura 6), que se mudó allí no sabemos si de motu proprio o a petición de la reina, tras convertirse en cámara aciaga. Allí habían fallecido Bárbara de Braganza e Isabel de Farnesio, además de ahora añadirse los luctuosos sucesos que narraremos. Se hallaban presentes en la habitación en el momento del parto de la reina, su hermana Maria Francisca, el médico de la cámara regia, Rafael Costa y el citado cirujano romancista Julián Gutiérrez. A las 21 horas, la reina comienza con un ataque de alferecía de tres minutos, al que inmediatamente sucede otro que dura veinte minutos. Lo allí acaecido en veinte y cinco minutos de convulsión y desorden, ya no está claro. Es seguro que durante las convulsiones se personó en los aposentos el profesor D. Agustín Frutos médico -cirujano mayor de la cámara real que evidentemente tomó cartas en el asunto. Dos cronistas de la época describieron los sucesos de la siguiente manera.

“*Parece ser hecho indubitable que al creerla muerta en el momento de abrirla el vientre para sacarla el feo que resultó sin vida, lanzó un ay ¡¡¡¡¡ agudísimo que manifestaba no haber exhalado todavía el último aliento según los médicos creía. Isabel gritaba desgarradoramente a causa del dolor. Siguieron con la intervención a pesar de todo, lo que provocó que la joven muriera desangrada. La niña recién nacida moría también pocos minutos después.*” (primer cronista)

“*Al extraer la niña que llevaba en su seno y que nació sin vida lanzó la madre un grito que manifestaba no había fallecido aún como creían los médicos los cuales según Pizarro hicieron con ella una espantosa carnicería. María Francisca allí presente, también se negó a que se le practicara una cesárea porque estaba convencida que su hermana vivía.*” (segundo cronista)

Esta es la descripción de los hechos que se ha difundido de forma más rutinaria, cuestión abonada por el dramatismo y desventura que esta terrorífica versión conlleva y que más fácilmente cala en las gentes. Dando credibilidad a este pavoroso cuadro fue apodada “*la reina que murió dos veces*”. Cualquier análisis objetivo y exclusivamente médico de los hechos a la luz de los conocimientos actuales no soporta sin embargo esta transcripción.

La alferecía, termino equivoco de la época para denominar convulsiones y perdida de conocimiento, de la reina Isabel era sin duda una eclampsia. Veinticinco minutos de convulsiones, que no pudieron pararse, le provocaron la muerte. No fueron los médicos. La cesárea que le fue realizada, con permiso del rey, fue casi seguro una cesárea postmortem. Aun suponiendo que los galenos no dispusieran de estetoscopio (Laenec lo describió en 1816) la auscultación directa (figura



Figura 7. Auscultación directa

7) y el pulso, les habría indicado que la reina subsistía y no habrían realizado nunca una cesárea con la reina viva. No conocían la anestesia general con éter introducida en España en 1847 en Santiago de Compostela, en el antiguo hospital real, hoy hotel de los Reyes católicos y sabían poco de hemostasia, el hilo de plata y el catgut fueron introducidos mediados ya el siglo XIX. La importancia del personaje, era la reina no un soldado cualquiera al que cauterizar sin mucho miramiento, tampoco sustenta una arriesgada intervención in vivo. En ningún escrito he podido contrastar quien practicó la intervención, pero cabe suponer que la llevo a cabo el profesor Frutos probablemente ayudado por Julián Gutiérrez porque dada la jerarquía descrita de la época el primero no hubiera permitido en su presencia y sin su concurso la actuación del romancista.

Que debió existir una hemorragia copiosa no es inherente a que la reina viviera, puesto que el útero tremendamente irrigado de la gestante, igualmente hubiera sangrado con la mujer muerta. El que el recién nacido no sobreviviera inclina también a pensar que la extracción se hizo con la muerte presente en aquella habitación tan ricamente ornamentada como de trágico destino. Tampoco es seguro que realizaran la cesárea postmortem allí mismo, porque generalmente se preferían mesas rígidas, a veces de cocina, a blandos colchones.

El médico de cámara real Rafael Costa, presente como hemos dicho, pero presumo que no interviniente como cirujano, es requerido tras la defunción para explicar los hechos y escribe:

“Dada las nueve de la noche estando SM la reina sentada en la cama en conversación con los Excmos Sres D Gaspar de Vigoder y el Conde de Casa Varria y conmigo, le acometió de repente una alferecía verdadera que parecía se quitaba a los 2 o 3 minutos quedando SM con algún conocimiento y con gran inquietud que pronto terminó en otra alferecía:

Desde ese momento siguió el mal sin interrupción hasta que expiró SM. Fija la hora: A las nueve y 25m de mi reloj.”

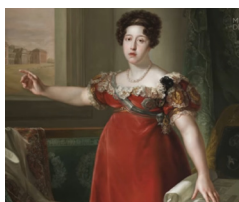


Figura 8. Pintura de Isabel de Braganza
Museo del Prado

Esta aseveración del médico es mucho más creíble que la de los cronistas que al fin y al cabo escriben a posteriori y muchas veces para quien los financia. Para los periódicos su versión es mucho más impactante que la del médico, aunque en ningún caso quita dramatismo y pesar a la muerte de esta magnífica y bondadosa reina. Lo demás ya es hartito conocido por todos. No pudo ver inaugurado el Museo del Prado en 1819 de cuya creación fue impulsora, mecenas y artífice, dejando para la historia una de las mejores pinacotecas del mundo. Pero no la hemos olvidado. El

pintor Bernardo López Piquer la dejó retratada en un cuadro (figura 8) y viéndola ahora con las virtudes y logros que la adornan en manera alguna parece antiestética. También el escultor Álvarez Cubero realizó en mármol una representación neoclásica (figura 9) de esta sensible y culta reina de alto valor estético. Ambas obras se conservan en el museo del prado para recuerdo y reconocimiento de quien habiendo sido gran filántropa y humanitaria tuvo una muerte desgraciada que los conocimientos obstétricos del momento no pudieron atajar.

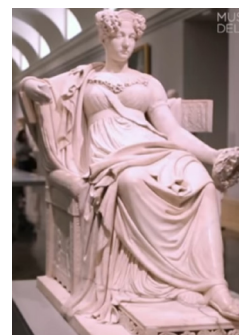


Figura 9. Estatua Isabel Braganza
Museo del Prado

JM Bajo Arenas
Catedrático de Obstetricia y Ginecología

1. MEDICAMENTO: Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido de liberación modificada contiene 20 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina hidrocloreuro. Este medicamento se compone de un núcleo con recubrimiento entérico que contiene 10 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina hidrocloreuro y un recubrimiento multicapa de liberación inmediata que contiene 10 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina hidrocloreuro. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 0,008 mg rojo allura AC (E129), un colorante azoico. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido de liberación modificada. Rosa, redondo, recubierto por una película con una imagen en rosa de una mujer embarazada en una cara y la letra “D” en la otra. El tamaño del comprimido es de aproximadamente 9 mm de diámetro y 4 mm de grosor. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Este medicamento está indicado para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo (NVP) en mujeres embarazadas ≥ 18 años que no responden al tratamiento conservador (por ejemplo, cambios en el estilo de vida y la dieta). Limitaciones de uso: La combinación doxilamina/piridoxina no ha sido estudiada en caso de hiperémesis gravídica (ver sección 4.4). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología: La dosis inicial recomendada de este medicamento es de un comprimido (20 mg/20 mg) a la hora de acostarse en día 1 y día 2. Si los síntomas no se controlan adecuadamente el día 2, la dosis se puede aumentar el día 3 a un comprimido adicional (20 mg/20 mg) por la mañana y un comprimido (20 mg/20 mg) a la hora de acostarse (un total de dos comprimidos al día). La dosis máxima recomendada es de dos comprimidos al día, uno por la mañana y otro al acostarse (para una dosis máxima diaria de 40 mg/40 mg). Este medicamento debe tomarse como prescripción diaria y no según sea necesario. Se debe reevaluar la necesidad continua de Bonjesta a medida que avanza el embarazo. Algunas mujeres pueden lograr controlar los síntomas con dosis intermedias de 30 mg/30 mg. Esta dosis no se puede alcanzar con Bonjesta 20 mg/20 mg. Están disponibles otras presentaciones de hidrogenosuccinato de doxilamina/piridoxina hidrocloreuro que ofrecen una mayor flexibilidad para ajustar la dosis de acuerdo con la gravedad de los síntomas. Con Bonjesta 20 mg/20 mg en comprimidos de liberación modificada, la dosis diaria máxima recomendada de 40 mg/40 mg, consistente en solo dos comprimidos al día. Para evitar una reaparición repentina de las náuseas y los vómitos del embarazo, se recomienda una reducción gradual de la dosis de Bonjesta en el momento de la interrupción del tratamiento. Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se recomienda precaución ya que, debido al potencial de metabolismo reducido, existe la posibilidad de un ajuste de la dosis (ver sección 4.4). Insuficiencia renal: No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se recomienda precaución ya que debido al potencial de acumulación de metabolitos, existe la posibilidad de un ajuste de dosis (ver sección 4.4). Población pediátrica: No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 18 años debido a la falta de datos clínicos (ver sección 5.1). Forma de administración: Vía oral. Bonjesta debe administrarse con el estómago vacío y un vaso de agua (ver sección 4.5). Los comprimidos gastrorresistentes se deben tragar enteros y no se deben triturar, partir ni masticar para conservar las propiedades gastrorresistentes. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o uso de este medicamento hasta 14 días después de la interrupción de los IMAOs (ver sección 4.5). Porfirias. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Este medicamento puede provocar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del hidrogenosuccinato de doxilamina, un antihistamínico (ver sección 4.8). No se recomienda el uso de este medicamento en mujeres que estén tomando simultáneamente depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol (ver sección 4.5). Este medicamento tiene propiedades anticolinérgicas y, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con: aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloro duodenal y obstrucción del cuello de la vejiga, ya que los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden empeorar estas afecciones. Este medicamento también debe usarse con precaución en pacientes con asma u otros trastornos respiratorios, como bronquitis crónica y enfisema pulmonar. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales y aumentan su viscosidad, dificultando la expectoración bronquial. Esto puede traducirse como una obstrucción respiratoria, que puede agravar estas condiciones. Por tanto, se debe prestar especial atención con estos pacientes. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No hay datos disponibles. Sin embargo, en teoría, el metabolismo de la doxilamina y la piridoxina puede reducirse en presencia de insuficiencia hepática. Además, podría haber una acumulación teórica de metabolitos en presencia de insuficiencia renal. Este medicamento contiene piridoxina hidrocloreuro, un análogo de la vitamina B6, por lo que deben evaluarse los niveles adicionales de la dieta y los suplementos de vitamina B6. La combinación doxilamina/piridoxina no ha sido estudiada en casos de hiperémesis gravídica; por lo tanto, se debe tener precaución. Estos pacientes deben ser tratados por un especialista. Se recomienda el tratamiento temprano de los síntomas relacionados con las náuseas matutinas típicas del embarazo, para prevenir la progresión a la hiperémesis gravídica (ver sección 4.1). Reacciones de fotosensibilidad: aunque no se observa con la doxilamina, con algunos antihistamínicos se ha observado un aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, con fotodermatitis; por lo tanto, debe evitarse tomar el sol durante el tratamiento. Medicamentos ototóxicos: los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar los signos de advertencia de daño causado por medicamentos ototóxicos como los aminoglucósidos antibacterianos, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina, entre otros. Se debe tener especial cuidado en pacientes epilépticos, ya que los antihistamínicos se han asociado ocasionalmente con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas. Debido a la disminución de la sudoración causada por los efectos anticolinérgicos, los antihistamínicos pueden agravar los síntomas de deshidratación e insolación. Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con síndrome de QT largo, ya que varios antihistamínicos pueden prolongar el mencionado intervalo QT, aunque este efecto no se ha observado específicamente con doxilamina a dosis terapéutica. Debe evaluarse la idoneidad del tratamiento de pacientes con hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas. El riesgo de abuso y drogodependencia de la doxilamina es bajo. Se debe vigilar cuidadosamente la aparición de signos que sugieran abuso o dependencia, especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos por consumo de drogas. Ha habido informes de pruebas de detección de orina falsas positivas para metadona, opiáceos y fenciclidina fosfato (PCP) con el uso de hidrogenosuccinato de doxilamina/piridoxina hidrocloreuro (ver sección 4.5). Interferencia con las pruebas cutáneas de alergia. Los antihistamínicos pueden suprimir la respuesta cutánea de la histamina a los extractos de alérgenos y deben suspenderse varios días antes de la prueba cutánea. Este medicamento contiene rojo allura AC (E129), un colorante azoico, que puede provocar reacciones alérgicas. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones conocidas o teóricas de los antihistamínicos de la familia de la etanolamina con: Agentes anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolepticos): puede incrementar su toxicidad debido a la suma de sus efectos anticolinérgicos. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos y está contraindicado el tratamiento concomitante con IMAOs o de este medicamento hasta 14 días después de la interrupción de los IMAOs (ver sección 4.3). Sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas, agentes antipsicóticos, analgésicos opioides): pueden incrementar su acción hipnótica. No se recomienda el uso concomitante con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol, los sedantes hipnóticos y los tranquilizantes. La combinación puede provocar somnolencia intensa (ver sección 4.8). Medicamentos antihipertensivos con efecto sedante sobre el SNC (especialmente alfa-metildopa), ya que pueden intensificar el efecto sedante cuando se administra con antihistamínicos. Alcohol: en algunos estudios se ha observado un incremento de la toxicidad, con alteración de las capacidades intelectuales y psicomotora. El mecanismo no se conoce. No se aconseja el uso combinado de doxilamina y oxibato de sodio debido a su importante efecto depresor central. Medicamentos ototóxicos: los antihistamínicos sedantes de la familia de la etanolamina, como la doxilamina, podrían enmascarar los signos de alarma del daño causado por los fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglucósidos. Medicamentos fotosensibilizantes: el uso concomitante de antihistamínicos con otros agentes fotosensibilizantes como amiodarona, quinidina, imipramina, dexopina, amitriptilina, griseofulvina, clorfeniramina, piroxicam, furosemida, captopril entre otros puede causar efectos fotosensibilizantes aditivos. Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antilipídicos o ciertos agentes neurolepticos). Debido a la falta de datos, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 como medida de precaución (p. ej. derivados del azol o macrólidos). Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p.ej. ciertos diuréticos). Los efectos anticolinérgicos de la doxilamina, un componente de este medicamento, podrían conducir a falsos negativos en los ensayos cutáneos de hipersensibilidad con extractos alérgicos. Se recomienda discontinuar el tratamiento varios días antes de realizar el ensayo. Interacciones conocidas o teóricas con piridoxina: Reduce el efecto de la levodopa aunque no se produce si se administra concomitantemente con un inhibidor de la dopa decarboxilasa. Se ha descrito una reducción de los niveles plasmáticos de algunos antiepilépticos como fenobarbital y fenitoína. Algunos medicamentos como la hidroxizina, isoniazida o penicilamina pueden interferir con la piridoxina y pueden incrementar los requerimientos de la vitamina B6. Alimentos. Un estudio del efecto de los alimentos sobre este medicamento ha demostrado que puede producirse un retraso en el inicio de la acción y una reducción de la absorción cuando los comprimidos se toman con alimentos (ver sección 5.2). Por tanto, este medicamento debe tomarse con el estómago vacío y un vaso de agua (ver sección 4.2). Interferencia con el análisis de orina para metadona, opiáceos y PCP. El uso de hidrogenosuccinato de doxilamina/piridoxina hidrocloreuro puede hacer que se den falsos positivos en las pruebas de detección de drogas en orina para metadona, opiáceos y PCP. En caso de obtener un resultado de inmunoensayo positivo se debe realizar una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas por cromatografía de gases (GC-MS), para confirmar la identidad de la sustancia. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Este medicamento está indicado en mujeres embarazadas. Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas, incluidos dos metaanálisis con más de 168.000 pacientes y 18.000 expuestas a la combinación de doxilamina/piridoxina durante el primer trimestre, indica que no hay toxicidad malformativa fetal del hidrogenosuccinato de doxilamina y la piridoxina hidrocloreuro. Lactancia. El peso molecular del hidrogenosuccinato de doxilamina es lo suficientemente bajo como para esperar que pase a la leche materna. Se han notificado casos de excitación, irritabilidad y sedación en lactantes presuntamente expuestos al hidrogenosuccinato de doxilamina a través de la leche materna. Los bebés con apnea u otros síndromes respiratorios pueden ser particularmente vulnerables a los efectos sedantes de este medicamento, lo que da como resultado un empeoramiento de su apnea o afecciones respiratorias. La piridoxina hidrocloreuro y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se han notificado reacciones adversas en bebés presuntamente expuestos a la piridoxina hidrocloreuro a través de la leche materna. Dado que los recién nacidos pueden ser más sensibles a los efectos de los antihistamínicos y a la irritabilidad y excitación paradójicas, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. No se recomienda este

Autor. Nombre artículo medicamento durante la lactancia. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con este medicamento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. **Fertilidad.** No hay datos disponibles en humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Bonjesta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Este medicamento puede producir somnolencia y visión borrosa, especialmente durante los primeros días de tratamiento (ver sección 4.8). Por lo tanto, las pacientes deben evitar la realización de actividades que requieran un estado especial de alerta, tales como conducir o manejar maquinaria pesada, mientras usa este medicamento hasta que su médico lo autorice. **4.8 Reacciones adversas.** a. **Resumen del perfil de seguridad.** La información sobre reacciones adversas se deriva de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización en todo el mundo. Existe una amplia experiencia clínica con respecto al uso de la combinación de medicamentos (hidrogenosuccinato de doxilamina y piridoxina hidrocloreto). La reacción adversa notificada con más frecuencia ($\geq 5\%$ y excediendo la tasa en placebo) fue somnolencia en un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 15 días de duración, que incluyó a 261 mujeres con náuseas y vómitos durante el embarazo (128 fueron tratadas con placebo y 133 con hidrogenosuccinato de doxilamina/piridoxina hidrocloreto). b. **Listado tabulado de reacciones adversas.** El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y/o el uso post-comercialización, con este medicamento y otros medicamentos similares que contienen los mismos principios activos. Las reacciones adversas se presentan siguiendo la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y utilizan las siguientes convenciones de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muy raras ($< 1 / 10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). No se puede determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. En consecuencia, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como "desconocida". c. **Descripción de las reacciones adversas.** Puede producirse una somnolencia intensa si este medicamento se toma junto con depresores del SNC, incluido el alcohol (ver secciones 4.4 y 4.5). Los efectos anticolinérgicos de este medicamento pueden prolongarse e intensificarse con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver secciones 4.3 y 4.5). Los posibles efectos adversos anticolinérgicos asociados con el uso de antihistamínicos, en general, incluyen: sequedad de boca, nariz y garganta; disuria; retención urinaria; vértigo, alteraciones visuales, visión borrosa, diplopia, tinnitus; laberintitis aguda; insomnio; temblores, nerviosismo; irritabilidad; y discinesia facial. Se han notificado casos de opresión en el pecho, engrosamiento de las secreciones bronquiales, sibilancias, congestión nasal, sudoración, escalofríos, menstruaciones tempranas, psicosis tóxica, dolor de cabeza, desmayos y parestesia. En raras ocasiones, se han notificado casos de agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia, en unos pocos pacientes que recibieron algunos antihistamínicos. También se produjo un aumento del apetito y/o aumento de peso en pacientes que recibieron antihistamínicos.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Confusión	Poco frecuente
	Agitación	Rara
	Ansiedad, desorientación, insomnio, irritabilidad, pesadillas	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Temblores, convulsiones	Rara
	Dolor de cabeza, migrañas, parestesia, hiperactividad psicomotora	No conocida
Trastornos oculares	Diplopía, glaucoma	Poco frecuente
	Visión borrosa, discapacidad visual	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente
	Vértigo	No conocida
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	No conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Aumento de la secreción bronquial	Frecuente
	Disfonea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Frecuente
	Náuseas, vómitos	Poco frecuente
	Distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad	Poco frecuente
	Hiperhidrosis, prurito, rash, rash maculo-papular	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuente
	Astenia, edema periférico	Poco frecuente
	Malestar en el pecho, malestar	No conocida

Recubrimiento: hipromelosa (E464), copolímero del ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), talco (E553b), sílice coloidal anhidra, hidrogenocarbonato de sodio (E500), laurilsulfato de sodio (E487), citrato de trietilo, poli (alcohol vinílico) (mono 1961), dióxido de titanio (E171), macrogol (E1521), óxido de hierro rojo, emulsión de simeticona. Encerado: cera de carnauba. Tinta de impresión: goma laca (E904), rojo Allura AC (E129), propilenglicol (E1520), índigo de carmín (E132), simeticona, hidróxido de amonio 28% (E527). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 4 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de OPA/Aluminio/PVC/Aluminio. Tamaños de envase de 10, 20, 30 y 40 comprimidos de liberación modificada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ningún requerimiento especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Exeltis Healthcare, S.L. Avenida de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 88.756. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Marzo 2023. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 01/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>). **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada – 10 comprimidos: PVP 18,16 €; PVP IVA 18,89 €. Bonjesta 20 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada – 20 comprimidos: PVP 33,55 €; PVP IVA 34,89 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsado por el SNS.

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: (www.notificaRAM.es). **4.9 Sobredosis.** Este medicamento tiene una formulación de liberación modificada, los signos y síntomas pueden no aparecer de forma inmediata. **Síntomas.** Los signos y los síntomas de sobredosis pueden incluir inquietud, sequedad de boca, pupilas dilatadas, somnolencia, vértigo, confusión mental y taquicardia. A dosis tóxicas, la doxilamina presenta efectos anticolinérgicos, que incluyen convulsiones, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, arritmias, torsades de pointes y muerte. **Gestión.** En caso de sobredosis, el tratamiento consiste en lavado gástrico o carbón activo, irrigación de todo el intestino y tratamiento sintomático. El manejo debe estar de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas. **Población pediátrica.** Se han informado muertes por sobredosis con doxilamina en niños. Los casos de sobredosis se han caracterizado por: coma, convulsiones de gran mal y parada cardiorrespiratoria. Los niños parecen tener un alto riesgo de parada cardiorrespiratoria. Se ha informado una dosis tóxica para niños de más de 1,8 mg/kg. Un niño de 3 años murió 18 horas después de ingerir 1.000 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina. Sin embargo, no existe correlación entre la cantidad de doxilamina ingerida, el nivel plasmático de doxilamina y la sintomatología clínica. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, trisilicato de magnesio, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.